

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЧЕПРАСОВА

Анна Александровна

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

1.5.4 – биохимия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Попов Сергей Сергеевич

Воронеж - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ	
Список условных сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Распространенность, этиологические факторы и патогенетические механизмы сахарного диабета	15
1.2. Различия, связанные с полом, в протекании сахарного диабета	18
1.3. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете	24
1.3.1. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете	24
1.3.2. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете	26
1.3.3. Нарушение белкового обмена при сахарном диабете	29
1.3.4. Нарушение обмена инсулина и цинка при сахарном диабете	30
1.3.5. Обмен пуриновых метаболитов при сахарном диабете	34
1.4. Окислительный стресс при сахарном диабете	38
1.5. Роль 8-ОН-2-дезоксигуанозина в организме человека при сахарном диабете	42
1.6. Антиоксидантная система при сахарном диабете	43
1.7. Роль шаперонов при оксидативном стрессе при сахарном диабете	45
1.8. Слюна человека. Использование слюны человека в клинико-лабораторной диагностике	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1. Способ получения биологического материала	55
2.2. Методы исследования	55
2.2.1. Биохимический анализ крови	55
2.2.2. Биохимический анализ слюны	56
2.2.3. Определение концентрации цинка в слюне	61
2.2.4. Определение содержания 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне	62
2.2.5. Определение активности свободнорадикальных процессов в слюне	63
2.2.5.1. Определение интенсивности биофлуоресценции слюны	63
2.2.5.2. Определение концентрации диеновых конъюгатов в слюне	64
2.2.5.3. Определение активности ферментов антиоксидантной системы в слюне	65
2.2.6. Определение шапероноподобной активности слюны	66
2.2.7. Определение соотношения пуриновых метаболитов в слюне	67

2.3. Методы статистической обработки данных	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	69
3.1. Оценка углеводного обмена в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии	69
3.2. Оценка липидного обмена в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии	72
3.3. Оценка содержания общего белка в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии	77
3.4. Концентрация цинка в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии	80
3.5. Концентрация 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2	81
3.6. Свободнорадикальные процессы и функционирование антиоксидантной системы в слюне в норме и при патологии	83
3.6.1. Параметры биохемилюминесценции слюны в норме и при патологии	83
3.6.2. Содержание диеновых конъюгатов в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2	85
3.6.3. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2	86
3.7. Шапероноподобная активность слюны доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2	89
3.8. Соотношение пуриновых метаболитов в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2	91
3.9. Корреляционные связи лабораторных параметров в норме и при патологии с показателями свободнорадикального гомеостаза, воспалительных и апоптотических процессов	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- А – аденозин
- АДФ – аденозиндифосфат
- АМФ – аденозинмонофосфат
- АМФК – АМФ-активированная протеинкиназа
- АОЗ – антиоксидантная защита
- АОС – антиоксидантная система
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФК – активные формы кислорода
- БХЛ – биохемилюминесценция
- ГДФ – гуанозиндифосфат
- ГТФ – гуанозинтрифосфат
- ДК – диеновые конъюгаты
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КАТ – каталаза
- НАДФ - никотинамидадениндинуклеотидфосфата
- ОБ – общий белок
- ОХ – общий холестерин
- ПОЛ – пероксидное окисление липидов
- СД – сахарный диабет
- СД1 – сахарный диабет 1 типа
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СО – свободнорадикальное окисление
- СОД – супероксиддисмутаза
- СР – свободные радикалы
- ТГ – триглицериды
- ША – шапероноподобная активность
- НbА1с – гликированный гемоглобин

Hsp – белки теплового шока

I_{max} – интенсивность максимального свечения

S – светосумма хемилюминесценции

tg – величина тангенса угла наклона кинетической кривой

Zn – цинк

8-OHdG – 8-OH-дезоксигуанозин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сахарный диабет (СД) - важнейшая медико-социальная проблема мирового масштаба [28], 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 [87].

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 [84, 124].

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 [160, 199, 252].

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 [11, 181].

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, атравматичный 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, и существуют тест-системы для определения глюкозы в слюне [223]. Концентрация холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, в слюне больных диабетом коррелирует с концентрацией в сыворотке [114, 191], как и содержание гликированных белков и активность амилазы [148], а также концентрации 1,5-ангидроглюцитолола, аспросина, резистина и активность N-ацетил- β -D-гексозаминидазы [253]. Уровень цинка в слюне предлагается

рассматривать в качестве маркера СД 2 типа [215]. Показана корреляция между содержанием С-реактивного белка в крови и слюне больных с сахарным диабетом 2 типа [159].

Определены также некоторые показатели свободнорадикального статуса: есть сведения о повышении содержания диеновых и триеновых конъюгатов в слюне больных СД 2 типа [115], а также повышении концентрации малонового диальдегида и снижении активности каталазы у пациентов с СД 2 в процессе комплексного ортопедического лечения [90], снижении активности супероксиддисмутаза у больных СД2 с оральными патологическими проявлениями [265], снижении активности глутатионпероксидазы и церулоплазмينا при воспалении слизистой оболочки полости рта у пациентов с СД2 и атеросклерозом [106]. Разработаны хроноамперометрический и потенциометрический методы определения антиоксидантной активности слюны [21]. 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 [173]. Проанализированы уровни биомаркеров пероксидного окисления липидов в слюне новорожденных, обнаружена положительная связь между женским полом и содержанием в слюне 5-F-2t-изопростана, а также между женским полом и содержанием простагландина F_{2α} [223]. 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 и задачи исследования. Цель настоящей 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.

Для достижения цели были поставлены следующие 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 биохемиллюминесценции 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

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 (супероксиддисмутазы и каталазы) 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 СД, и могут быть рассмотрены в качестве основы новых неинвазивных методов диагностики сахарного диабета 1 и 2 типа.

Практическая значимость. Полученные данные способствуют решению проблемы неинвазивных методов диагностики СД. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых рекомендаций по диагностике сахарного диабета 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 и апоптотических процессов может служить основой для создания неинвазивных тест-систем, учитывающих пол обследуемых, и характеризующих выраженность метаболических нарушений, оксидативного стресса и развития апоптоза в организме при сахарном диабете 1 и 2 типа, применение которых значительно расширит возможности клинической лабораторной диагностики.

На защиту выносятся следующие положения:

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 (супероксиддисмутазы и каталазы) и увеличение

интенсивности биохемилюминесценции 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).

Личный вклад 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 9 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 №2708240 от 05.12.2019 «Неинвазивный способ оценки интенсивности апоптотических процессов у больных сахарным диабетом 1 типа».

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 166 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3-х глав с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы. Результаты представлены в виде 13 таблиц, 16 рисунков. Библиографический указатель включает 292 источника: из них 124 – отечественные, 168 – зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Распространенность, этиологические факторы и патогенетические механизмы сахарного диабета

Сахарный диабет является социально значимым заболеванием, распространенность которого возрастает с каждым годом во всем мире [92]. В Российской Федерации также отмечается значительный рост больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра СД в РФ на начало 2023 г. выявлено 5,02 млн больных СД: сахарный диабет 1 типа – 5,6% (280,1 тыс.), сахарный диабет 2 типа – 92,3% (4,63 млн), другие типы СД – 2,1% (105,8 тыс.) [86]. Следует отметить, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [184].

Результаты проведенного масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что сахарный диабет 2 типа диагностируется не у всех больных (около 54% случаев), большое количество пациентов с СД2 не обращаются за медицинской помощью и, следовательно, не получают лечения и подвергаются высокому риску развития сосудистых осложнений [88]. Таким образом, диагноз сахарного диабета может быть поставлен со значительным опозданием, когда вследствие хронической гипергликемии возникли поздние осложнения: диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, что является основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [92, 246].

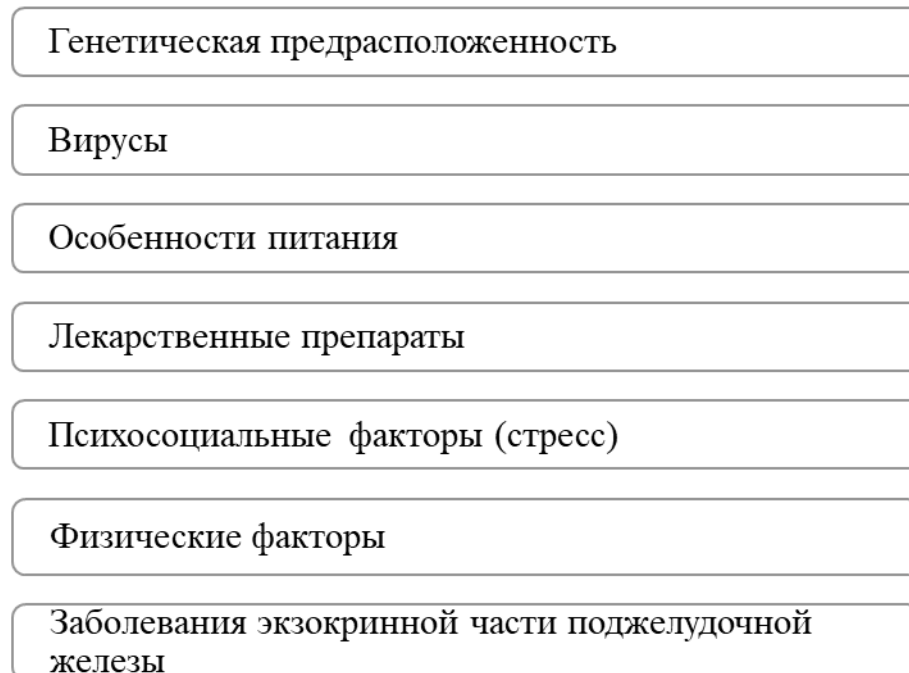
Сахарный диабет относится к группе метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетанием этих факторов.

Сахарный диабет классифицируют на следующие типы:



Сахарный диабет 1 типа характеризуется хронической, иммуноопосредованной деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы, которая приводит, в большинстве случаев, к абсолютному дефициту инсулина. Разрушение β -клеток происходит с различной скоростью и становится клинически значимым при разрушении примерно 90% β -клеток [33]. СД1 является многофакторным заболеванием, сопряженным с взаимодействием генетической предрасположенности, факторов окружающей среды, состояния иммунной системы.

Иницирующие факторы в развитии СД1:

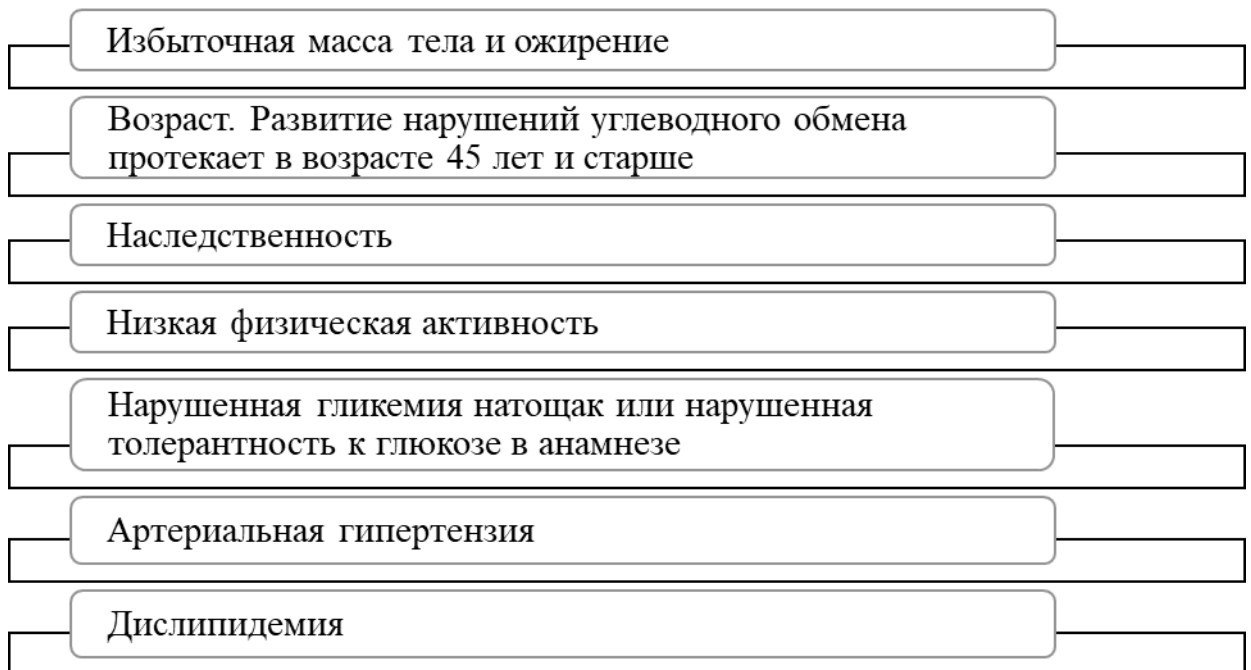


СД1 характеризуется острым началом заболевания, быстрым развитием метаболических нарушений: углеводного, жирового и белкового обмена [39]. Часто заболевание развивается в детском и подростковом возрасте.

Клиническая картина СД1 варьирует от умеренных или выраженных признаков гипергликемии до тяжелой дегидратации, диабетического кетоацидоза вплоть до развития коматозного состояния и обусловлена абсолютным дефицитом инсулина. При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию [56].

Сахарный диабет 2 типа — самый распространенный тип СД во всем мире. При СД2 в организме происходит нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Наблюдается повышенное содержание в плазме инсулина и снижение количества инсулиновых рецепторов.

Этиологические факторы развития СД2 [239]:



Клиническая манифестация СД 2 возникает, когда существующая инсулинорезистентность, то есть нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин, сопровождается дисфункцией β -клеток [109]. Данное состояние приводит к повышенной концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями. Обычно этого достаточно для предотвращения диабетического кетоацидоза, и пациенты с СД 2 не подвержены ему, за исключением острых состояний, связанных с повышенной

потребностью в инсулине. СД2 чаще развивается у лиц старше 40 лет, страдающих избыточным весом или ожирением, но может развиваться и в более молодом возрасте, а также у людей с нормальной массой тела. Заболевание может длительное время протекать бессимптомно и обнаруживаться либо случайно, либо при медицинском осмотре. Часто диагноз сахарный диабет ставят уже после развития сопутствующих осложнений. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа жалуются на слабость, быструю утомляемость и потерю памяти.

При длительном течении гипергликемии могут наблюдаться: жажда, кожный зуд, полиурия, никтурия, снижение массы тела, фурункулез, грибковые инфекции, плохое заживление ран [34].

1.2. Различия, связанные с полом, в протекании сахарного диабета

Мужчины подвержены большему риску возникновения диабета в молодом возрасте и при более низком индексе массы тела по сравнению с женщинами. После начала диабета женщины подвержены более высокому риску диабетической болезни сердца, смертности от инсульта, депрессии и тревожности, тогда как у мужчин наблюдается более быстрое прогрессирование нефропатии и чаще требуется ампутация нижних конечностей [153].

Обнаружены половые особенности в клиническом течении сахарного диабета. В частности, у женщин преобладают макрососудистые и тромбоземболические осложнения, в то время как у мужчин – микрососудистые патологии. СД-1 у женщин развивается в более раннем возрасте, ремиссии возникают реже и отличаются меньшей продолжительностью; у женщин с СД-1 выше потребность в инсулине, чаще отмечаются заболевания щитовидной железы и целиакия; и отмечается тенденция к более выраженному ухудшению качества жизни [73].

Известно, что сахарный диабет оказывает негативное влияние на репродуктивную систему мужчин и женщин, благодаря различным патогенетическим механизмам [15, 82], большое значение имеют такие факторы,

как время дебюта СД, степень компенсации основного заболевания [53, 80]. Так, токсическое воздействие гипергликемии на фолликулы яичников у женщин с СД1 приводит к тому, что менопауза наступает раньше в сравнении с женщинами, не страдающими данным заболеванием (41,6 и 48,0 лет соответственно) [218]. У мужчин больных СД1 часто наблюдается повышение уровня гонадотропинов и снижение уровня стероидных гормонов [143], повышение содержания эстрогенов, в результате чего происходит снижение репродуктивной функции, вплоть до бесплодия [101].

Вследствие развития осложнений существенно снижается средняя продолжительность жизни: мужчины - 50,7 лет, женщины - 56,2 лет.

Сахарный диабет 1 типа является единственным распространенным аутоиммунным заболеванием, не характеризующимся преобладанием женщин. Существует предположение, что женские половые гормоны служат защитой от СД 1 типа. В экспериментальных моделях СД 1 типа у крыс эстрадиол защищал островки поджелудочной железы от метаболических нарушений и воспаления *in vivo* путем восстановления иммуномодулирующих функций естественных киллеров [193].

Различия, связанные с полом, обнаружены в характеристиках преддиабета, состояния, когда уровень глюкозы в крови выше нормы, но недостаточно высок для диагностики СД 2 типа. У мужчин чаще повышена глюкоза крови натощак, в то время как у женщин чаще наблюдается высокий уровень глюкозы в крови после еды. Высокий уровень глюкозы натощак связан с повышенной выработкой глюкозы печенью и снижением ранней секреции инсулина, в то время как постпрандиальная гипергликемия в основном обусловлена периферической инсулинорезистентностью. Постпрандиальная гипергликемия чаще предсказывает прогрессирование диабета и более высокий риск смертности. Постпрандиальная гипергликемия связана с увеличением висцеральной жировой ткани, а наличие последней приводит к усилению инсулинорезистентности у женщин [193].

Половые особенности наблюдаются и в развитии сахарного диабета 2 типа [89]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность СД2 выше среди женщин [31], вероятно, в связи с большей средней продолжительностью жизни у них. В Российской Федерации среди взрослого населения (до 70 лет) распространенность СД 2 типа среди женщин составляет 6,1%, а среди мужчин - 4,7%, причем мужчин с СД 2 больше до полового созревания, в то время как женщин с СД 2 больше в возрасте после наступления менопаузы [193]. У мужчин с СД2 отмечается снижение уровня тестостерона и развитие гипогонадизма, то есть развивается дефицит андрогенов, что может негативно влиять на функции органов и качество жизни [136, 152, 219, 269]. У мужчин с СД наблюдаются не только более низкие уровни общего тестостерона, но и более высокие уровни эстрадиола из-за повышенной активности в жировой ткани ароматазы - фермента, превращающего тестостерон в эстрадиол и эстрон, по сравнению с контрольными лицами. Напротив, у женщин с СД наблюдаются более низкие концентрации эстрадиола и более высокие концентрации общего тестостерона по сравнению с женщинами без диабета. Реакция, катализируемая ароматазой CYP19A1, является последним этапом биосинтеза эстрогенов. У крыс с СД 1 активность ароматазы увеличивалась у самцов и уменьшалась у самок. Блокада синтеза эстрадиола у самцов крыс с СД 1 типа уменьшала повреждение почек, связанное с диабетом [261].

У женщин, страдающих сахарным диабетом 2 типа, менопауза наступает раньше по сравнению со здоровыми, и сопровождается развитием гипоэстрогении, что приводит к развитию широкого спектра заболеваний – артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, а также психосоматические расстройства, депрессия [30, 75, 94]. Кроме того, ранняя менопауза связана с повышенным риском СД 2 по сравнению с менопаузой, которая наступает после 50 лет, и что причиной этого является именно недостаток эстрогена, поскольку женщины, перенесшие хирургическую овариэктомию, имеют такой же повышенный риск СД. Недостаток эстрогена способствует

развитию СД 2 типа тремя различными механизмами, которые включают изменение секреции, снижение чувствительности к инсулину целевых органов и тканей и повышение чувствительности к гликемическому поражению основных органов диабетической патологии [193].

В лечении мужчин, страдающих сахарным диабетом, удается достичь лучших результатов, чем у женщин: более низких уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [139, 175]. При этом при применении одинаковых лекарственных схем для снижения уровня глюкозы у мужчин результаты гликемического контроля лучше, чем у женщин [176, 205]. В структуре сопутствующей патологии при СД2 у мужчин преобладают инфаркт миокарда и язвенная болезнь, у женщин – ожирение, стеатоз, остеоартрит [73]. В то же время СД 2 типа, осложненный кетозом или диабетическим кетоацидозом, чаще встречается у мужчин [193]. При этом у женщин осложнения СД2 протекают тяжелее, и чаще возникают нежелательные реакции во время фармакотерапии СД2 [73]. Средняя продолжительность жизни в группе больных сахарным диабетом 2 типа: мужчины - 70,4 года, женщины - 75,1 года [123].

Гестационный СД — важный фактор риска СД 2 типа. Гестационный СД влияет не только на матерей, но и на новорожденных, у которых также наблюдается повышенный риск СД 2 типа во взрослом возрасте. Кроме того, существует влияние пола плода на метаболизм глюкозы у матери: так, например, беременная женщина с плодом мужского пола имеет более высокий риск развития гестационного СД. Выдвинута гипотеза о нескольких патофизиологических причинах этих половых различий, которые могут быть связаны с действием Y-хромосомы на выработку гормонов плацентой, поскольку плацентарный лактоген, пролактин, пролактиноподобные гормоны участвуют в увеличении массы β -клеток матери [193].

Также было показано, что чувствительность к инсулину и секреция инсулина зависят от половых гормонов. Здоровые женщины в пременопаузе

демонстрируют более высокую чувствительность к инсулину, а также более высокий постпрандиальный уровень инсулина в крови, чем мужчины. Однако у женщин с диабетом 1 типа отмечена более высокая инсулинорезистентность, чем у мужчин. У женщин с СД2 чувствительность к инсулину и уровень секреции инсулина как у мужчин с СД2 или ниже [261].

Есть доказательства того, что андрогены влияют на периферическую жировую ткань, способствуя резистентности к инсулину путем снижения аутофосфорилирования рецептора инсулина, снижение экспрессии и транслокализации инсулиночувствительного транспортера глюкозы и нарушениям в сигнальных путях инсулина. Напротив, женщины в пременопаузе имеют более высокую чувствительность к инсулину по сравнению с женщинами в постменопаузе, а эстрадиол защищает от резистентности к инсулину. Кроме того, распределение рецепторов эстрогена и андрогена в подкожной жировой ткани также отличается у мужчин и женщин [211].

Обнаружены также различия между мужчинами и женщинами в количестве β -клеток поджелудочной железы, в экспрессии генов в β -клетках, функции β -клеток и реакциях на стресс как в норме, так и при сахарном диабете 2 типа. У женщин β -клетки демонстрировали более высокую секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в нормальных физиологических условиях и при сахарном диабете 2 типа, причем эти различия нельзя приписать исключительно половым различиям в периферической чувствительности к инсулину [153].

Различия, связанные с полом, выявлены также в содержании в сыворотке крови метилмалоновой кислоты, которая известна как функциональный индикатор дефицита кобаламина, а также может рассматриваться как маркер митохондриальной дисфункции. Концентрации метилмалоновой кислоты были значительно повышены у больных диабетом, причем у женщин они были выше. Увеличение метилмалоновой кислоты было связано с риском смертности, у мужчин с СД в большей степени, чем у женщин, и слабо коррелировало с уровнем

половых гормонов. При этом у половины пациентов с диабетом и с накоплением метилмалоновой кислоты не было дефицита кобаламина [262].

Пол также является значимым фактором в смертности пациентов с диабетической нефропатией. Пациенты мужского пола, как правило, имеют более высокий риск общей смертности и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами женского пола. У мужчин с диабетической нефропатией существует более высокий риск как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений [222].

Худший прогноз диабетической нефропатии, связанной с сахарным диабетом 1 типа, у мужчин по сравнению с женщинами могут объяснить различия в липидном балансе. У мужчин выявлено снижение уровня церамидов с очень длинной цепью, связанное с диабетом 1 типа и с развитием макроальбинурии. Кроме того, ряд лизофосфатидилхолинов были значительно увеличены только у мужчин. Известно, что лизофосфатидилхолины и лизофосфатидная кислота накапливаются в почках и способствуют воспалению почек и тубулоинтерстициальному фиброзу в моделях диабета у грызунов, а также обнаруживаются в моче людей с СД 2 типа с нефропатией [210].

При диабетической нефропатии имеются указания на более высокий уровень окислительного стресса у мужчин, который может быть связан с функционированием в почках эстрадиола как антиоксиданта, а андрогенов как прооксидантов [211].

Эффекторной молекулой, которые опосредует или модулирует эффекты половых стероидов в различных типах тканей, может быть прохибитин - эволюционно консервативный плеiotропный белок, который локализуется в различных клеточных компартментах, включая ядро, митохондрии и клеточную мембрану. Экспрессия гена прохибитина положительно регулируется сигналами от эстрогенового рецептора и отрицательно – андрогеновым рецептором. Связь между прохибитинами и половыми стероидными гормонами является сложной, они могут регулировать функцию друг друга в зависимости от типа клеток.

Прохибитин является эффектором половых различий в адипоцитах и иммунных клетках. В адипоцитах роль прохибитина опосредована его митохондриальными функциями, тогда как в иммунных клетках прохибитин связан с клеточной сигнализацией. Прохибитин экспрессируется на поверхности адипоцитов, где он взаимодействует с транспортером длинноцепочечных жирных кислот. В митохондриях прохибитин является шапероном. Повышенная экспрессия прохибитина у мышей вызывает в адипоцитах митохондриальный биогенез, гипертрофию клеток и увеличение массы жировой ткани как у самок, так и у самцов мышей. Но только у самцов мышей со сверхэкспрессией прохибитина развивалось воспаление, связанное с ожирением, нарушение гомеостаза глюкозы и резистентность к инсулину [284].

Таким образом, обнаружены половые различия в распространенности, прогрессировании сахарного диабета, в проявлениях заболевания, а также в развитии его осложнений. Однако предполагаемые механизмы различий между полами изучены недостаточно.

1.3. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете

1.3.1. Нарушение углеводного обмена при сахарном диабете

В организме углеводы выполняют множество функций: энергетическую, структурную, участвуют в синтезе нуклеиновых кислот. Они образуют сложные высокомолекулярные комплексы с белками и липидами, кроме того, входят в состав компонентов многих ферментов и регуляторных систем, которые обеспечивают многочисленные специфические функции. Глюкоза имеет первостепенное значение для энергетического обмена. Она является единственным источником энергии для ЦНС и накапливается в организме в виде гликогена, который быстро расщепляется и доставляет глюкозу в кровь [92]. В углеводном обмене выделяют следующие этапы: переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте; синтез и расщепление гликогена;

промежуточный метаболизм углеводов и их утилизация в тканях. Нарушение углеводного обмена может происходить на любой из указанных фаз углеводного обмена.

Чтобы обеспечить нормальный энергетический обмен, глюкоза должна постоянно поступать во все ткани организма в достаточном количестве. Нарушение механизмов, управляющих метаболизмом глюкозы на любой стадии углеводного обмена, проявляется в виде отклонений ее концентрации в крови (гипо- или гипергликемия). Нормальное содержание глюкозы натощак в цельной крови – 3,3-5,5 ммоль/л. Колебания уровня глюкозы, не связанные с органической патологией, незначительны и кратковременны, зависят от приема пищи, физических и эмоциональных нагрузок. Углеводный обмен регулируется поджелудочной железой, центральной нервной системой, печенью, надпочечниками, кишечником, почками и тканями, потребляющими глюкозу (мышцами и жировой). Например, если концентрация глюкозы в крови составляет менее 5,5 ммоль/л, то начинает активироваться гликогенолиз. При высоком уровне гликемии происходит синтез гликогена в печени и мышцах. На уровень глюкозы также влияют различные гормоны, при этом инсулин является единственным гормоном, снижающим уровень сахара в крови. Важнейшим эффектом инсулина является обеспечение трансмембранного переноса глюкозы в клетки инсулин-зависимых тканей, которые включают мышечную и жировую ткани [79].

У пациентов с СД 1 типа наблюдается разрушение β -клеток поджелудочной железы, что обычно приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности и развитию гипергликемии [46].

Уменьшение поглощения глюкозы клетками мышечной и жировой ткани при СД 2 типа приводит к уменьшению концентрации глюкозо-6-фосфата, что связано с нарушением гексокиназной реакции и активированием глюкозо-6-фосфатазы. Уменьшение концентрации глюкозо-6-фосфата ограничивает интенсивность метаболических путей, таких как, гликолиз, гликогеноз,

апотомическое и дихотомическое окисления глюкозы, синтез гликозаминогликанов. Нарушение апотомического окисления глюкозы усугубляет метаболические расстройства в организме больных СД. Снижается выработка пентозофосфатов, необходимых для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Ингибируется образование НАДФН, что приводит к нарушению биосинтеза жирных кислот; уменьшению содержания восстановленного глутатиона, а следовательно, ослаблению антиоксидантной защиты и усилению перекисного окисления липидов [10].

1.3.2. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете

Развитие глюконеогенеза и гликогенолиза, а также угнетение гликогеногенеза в печени происходит в следствие дефицита инсулина и избытка контринсулярных гормонов. Данные процессы сопровождаются гиперлипидемией и чрезмерным поступлением в печень свободных жирных кислот (СЖК), собственно, что приводит к жировой инфильтрации.

На долю липидов может приходиться до $1/3$ массы печеночных клеток [256]. Гиперлипидемия сопровождается повышением уровня одного или нескольких липидов плазмы, включая триглицериды, холестерин, эфиры холестерина, фосфолипиды и / или липопротеины плазмы, а также липопротеины очень низкой плотности и липопротеины низкой плотности, наряду со снижением уровня липопротеинов высокой плотности. При этом образуется большое количество ацетил-КоА, который в условиях торможения липогенеза активно превращается в кетоновые тела. Если повышенное образование кетоновых тел в печени превышает возможности организма по их утилизации и выведению, то в результате этого процесса развивается кетонемия и связанные с ней метаболический ацидоз и интоксикация, что в свою очередь является причиной развития кетоацидотической комы у больных сахарным диабетом. Кроме того, увеличение содержания кетоновых тел в крови снижает рН и нарушает периферическую микроциркуляцию, развивается тканевая гипоксия. Избыток

ацетоуксусной кислоты в крови приводит к интенсификации биосинтеза холестерина, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности, что является одной из составляющих атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете. Выраженность гиперхолестеринемии пропорциональна степени гипергликемии.

Гиперхолестеринемия вызывает изменение активности островковых клеток поджелудочной железы и снижение секреции инсулина [150].

Холестерин является обязательным компонентом клеточных мембран, влияет на их прочность и барьерные функции. Особенности поглощения холестерина различными органами и тканями зависит от возраста и половой принадлежности. Он необходим для синтеза стероидных гормонов, в том числе, гормонов коры надпочечников и половых гормонов.

Половые стероидные гормоны оказывают как позитивное, так и негативное действие на липидный обмен [52]. Эстрогены в пределах физиологической нормы существенно влияют на содержание липидов в крови, снижая уровень общего холестерина (ОХ) и ЛПНП и повышая уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ингибируя ГМГКоА-редуктазу [57].

Триглицериды относятся к негормональным антагонистами инсулину. Они оказывают влияние на инсулинорезистентность, нарушая работу и угнетая переносчиков глюкозы. Избыток СЖК активирует глюконеогенез, ингибирует транспорт глюкозы и процессов фосфорилирования, нарушает передачу сигналов инсулина в скелетных мышцах. Кроме того, жирные кислоты оказывают цитотоксическое действие на поджелудочную железу [70].

При диабете 1-го и 2-го типа высокие уровни СЖК связаны с образованием активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, которые нарушают естественные регуляторные сигнальные пути. Этот процесс приводит к снижению способности клеток адекватно реагировать на действие инсулина [145]. Поэтому окислительный стресс, возникающий в результате активации неспецифической

иммунной системы, считается одним из факторов развития инсулинорезистентности.

Свободные жирные кислоты образуются в результате расщепления триглицеридов, которые содержатся в жировой ткани. Уровень СЖК играет важную роль в регуляции усвоения глюкозы в мышцах. Обычно процесс выделения СЖК из жировых тканей тщательно контролируется. Это позволяет другим тканям организма получать необходимое количество СЖК для удовлетворения своих энергетических потребностей. Следовательно, первые изменения, которые приводят к нарушению действия инсулина и развитию инсулинорезистентности, происходят именно в тучных клетках задолго до изменения толерантности к глюкозе. Это связано с увеличением количества СЖК в крови и усиленной секрецией веществ, называемых адипокинами [109].

Резкое экспериментальное повышение уровня СЖК в плазме не только стимулирует β -клетки и, таким образом, значительно повышает уровень инсулина, но и снижает скорость утилизации инсулина, что в конечном итоге еще больше увеличивает его концентрацию [128]. У людей с диабетом 2 типа клетки жировой ткани имеют тенденцию увеличиваться в размерах. Эти увеличенные клетки устойчивы к антилипидическому действию инсулина, что приводит к росту уровня СЖК в течение дня и снижению способности хранить ТГ.

В результате липиды, которые больше не задерживаются в жировой ткани, попадают в кровь и накапливаются в мышцах, печени, почках и β -клетках поджелудочной железы. Кроме того, дисфункциональные тучные клетки начинают вырабатывать избыточное количество веществ, провоцирующих развитие различных патологических факторов: инсулинрезистентности, атеросклероза, воспалительных процессов в стенках сосудов. В такой ситуации жировые клетки утрачивают способность вырабатывать необходимое количество инсулинсенсibiliзирующих цитокинов — веществ, повышающих чувствительность клеток к инсулину.

Хронически повышенные уровни свободных жирных кислот могут не только замедлять работу β -клетки, но и разрушать их. Сначала это приводит к снижению чувствительности к инсулину и замедлению его секреции, а затем — к гибели клеток. Избыток СЖК также вызывает накопление триглицеридов во многих тканях организма, особенно в скелетных мышцах, сердце и печени. Это может привести к повреждению этих тканей и нарушению их функций [23].

1.3.3. Нарушение белкового обмена при сахарном диабете

Активация глюконеогенеза при СД приводит к резкому преобладанию процессов распада белков над интенсивностью их биосинтеза особенно в мышечной ткани, а также к отрицательному азотистому балансу. Процесс распада белков в мышцах сопровождается выходом калия и других ионов в кровь с последующим выделением их с мочой в условиях развивающейся глюкозо- и полиурии, что проявляется в виде симптома мышечной слабости. В крови и моче наблюдается повышение уровня мочевины и аминокислот. Аминокислоты, которые образуются в результате распада белков, снова преобразуются в кетокислоты. При быстром распаде белков нарушаются процессы пластического обмена, что приводит к снижению регенеративной способности кожи. Нарушение белкового обмена также негативно влияет на работу иммунной системы, поэтому у больных СД происходит ухудшение резистентности к различным инфекциям [95].

Существует несколько причин нарушения биосинтеза белков: уменьшение энергопродукции и развитие энергодефицита; изменение нуклеинового обмена за счет нарушения апотомического окисления глюкозы, увеличение процессов гликозилирования. Главной причиной нарушения обмена белков в организме при СД является процесс неферментативного гликозилирования белков.

Неферментативное гликозилирование представляет собой процесс посттрансляционной модификации белков, который может протекать в незначительной степени и в тканях здорового человека. При сахарном диабете

могут гликозилироваться практически все белки, но их степень гликозилирования неодинакова и зависит от структуры. Происходит процесс, который называется гликозилирование гемоглобина. Гликозилированный гемоглобин — это форма гемоглобина, в которой молекула глюкозы соединяется с β -концевым валином β -цепи молекулы гемоглобина. При СД заболевании не только уменьшается содержание гемоглобина из-за нарушения механизмов его образования, но и изменяются его функциональные свойства, что имеет большое значение в развитии тканевой гипоксии. Скорость процесса гликозилирования и количество гликозилированных белков напрямую зависят от того, как долго и насколько сильно повышен уровень глюкозы в крови. В крови здорового человека содержится от 4 до 5% HbA1 от общего количества, а у больного сахарным диабетом концентрация повышена в 2 – 3 раза. Таким образом, уровень гликогемоглобина — это важный показатель, который позволяет оценить, насколько хорошо контролируется углеводный обмен у людей с сахарным диабетом в течение длительного времени. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, уровень HbA1C в крови следует измерять у пациентов с сахарным диабетом каждые три месяца. Данный показатель используют для обследования населения, в том числе и беременных женщин с целью выявления нарушений углеводного обмена, а также для контроля за лечением пациентов с сахарным диабетом.

1.3.4. Нарушение обмена инсулина и цинка при сахарном диабете

Инсулин – анаболический гормон, образованный остатками 51 аминокислоты, он усиливает процессы синтеза нуклеиновых кислот, белка, жиров, гликогена и тормозит их распад [185], активизирует утилизацию и накопление энергетических субстратов в скелетных мышцах, печени и жировых клетках.

Инсулин – это гормон, который вырабатывается в поджелудочной железе. Он синтезируется в несколько этапов. Сначала образуется препроинсулин,

который затем превращается в инсулин. Этот процесс происходит в секреторных гранулах аппарата Гольджи, при этом также высвобождается С-пептид. Выделение инсулина из β -клеток контролируется внеклеточными и внутриклеточными механизмами.

Одним из главных физиологических стимуляторов секреции инсулина является глюкоза.

Повышение концентрации глюкозы в крови после приема пищи приводит к активации доставки глюкозы в β -клетки транспортёрами глюкозы [119]. Последующий метаболизм глюкозы в β -клетках запускает метаболические и сигнальные каскады реакций, которые активируют секрецию инсулина по двум главным механизмам: иницирующий и амплифицирующий [183]. Первичными органами-мишенями инсулина являются скелетные мышцы, печень и жировая ткань [109].

Гипогликемический эффект инсулина — это сложный, многоэтапный многокомпонентный и тканеспецифичный процесс. Если на любом из этапов этого процесса возникают сбои, например, из-за генных мутаций или нарушения работы ферментных систем, то это может привести к необычным симптомам и затруднить лечение гипергликемии и ее осложнений [78].

Гормональный сигнал инсулина осуществляется по мембранно-опосредованному механизму. Инсулин способствует проникновению глюкозы в цитозоль миоцитов и адипоцитов. В этих клетках есть особые белки-переносчики, которые помогают глюкозе проникнуть внутрь [120]. В мышечных клетках глюкоза используется для синтеза гликогена — формы хранения углеводов в организме. А в жировых клетках она участвует в процессе гликолиза, в результате которого образуются вещества, необходимые для синтеза липидов [109]. Кроме того, инсулин оказывает влияние на клетки печени, стимулирует образование гликогена, а также синтез липидов.

В отличие от жировой ткани печень не только накапливает, но и синтезирует липиды, а затем экспортирует их в другие ткани с помощью

липопротеинов [78]. Механизм действия инсулина на клетки печени связан с регуляцией ферментативной активности следующих основных метаболических процессов [257]. Во-первых, инсулин снижает активность гликогенфосфорилазы, замедляя тем самым процесс расщепления гликогена (гликогенолиз) и стимулируя его синтез (гликогенез) в печени и мышечных клетках [187]. Во-вторых, он стимулирует действие гликолитических ферментов и способствует расщеплению глюкозы до ацетил-коэнзима А, который обеспечивает субстраты для процесса синтеза жирных кислот. В то же время инсулин подавляет ферменты глюконеогенеза, тем самым ингибируя синтез глюкозы из неуглеводных компонентов. Наконец, инсулин активирует фермент ацетил-КоА-карбоксилазу, который играет ключевую роль в синтезе жирных кислот. В результате активируется синтез малонил-КоА, который также необходим для синтеза жирных кислот. Кроме того, инсулин уменьшает активность липазы, замедляя расщепление триацилглицеринов и стимулируя их синтез из жирных кислот. Таким образом, действие инсулина на тропные ткани направлено на улучшение процессов использования глюкозы [198].

Существует тесная связь между инсулином и половыми гормонами. Инсулин регулирует синтез и действие андрогенов, и, в свою очередь, андрогены влияют на секрецию инсулина и чувствительность к нему [12, 242]. Андрогены влияют на состав мышечной ткани, увеличивая количество мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину по сравнению с волокнами I типа [243]. Инсулин обладает гонадотропной активностью, обнаружен в фолликулярной жидкости. Недостаток инсулина в женском организме приводит к нарушению перехода андрогенов в эстрогены в гранулезных клетках, таким образом нарушается овариальный стероидогенез, часто происходит развитие гиперандрогенизма [41]. В свою очередь, эстрогены оказывают влияние на активность β -клеток, усиливая секрецию инсулина [12]. Например, у женщин 17β -эстрадиол способен повышать секрецию инсулина в постменопаузальном периоде, при этом наблюдается усиление стимулированного глюкозой экзоцитоза

инсулиновых гранул. Установлено, что при физиологических концентрациях 17β -эстрадиол в значительной степени снижает функциональную активность АТФ-зависимых калиевых каналов плазматической мембраны, причем этот процесс носит обратимый характер. Результатом ингибирования калиевых каналов является деполяризация плазматической мембраны и последующее открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, что повышает уровень Ca^{2+} в β -клетке и запускает процесс экзоцитоза инсулиновых гранул [120]. На физиологическом уровне эстрадиол может положительно влиять на чувствительность всего организма к инсулину, но выход концентрации эстрадиола за пределы его физиологического уровня может влиять на метаболизм глюкозы и способствовать резистентности к инсулину [19].

Развитие гипергликемии при сахарном диабете приводит к нарушению обмена микроэлементов, в том числе обмену цинка [171].

Цинк - эссенциальный микроэлемент, который занимает в организме человека особое место, обладая исключительно высокой биологической активностью [99]. Для живых организмов цинк имеет значение только в степени окисления +2 [156]. Цинк входит в состав миелиновых оболочек нервов, присутствует в системе антиоксидантной защиты организма, способствует усвоению железа [8], включен в состав многих металлоферментов (карбоангидраза, щелочная фосфатаза, супероксиддисмутаза и др.) [202]; играет важную роль в метаболизме РНК и ДНК, обмене белков и липидов. Цинк обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток [289]. Цинк оказывает воздействие на систему естественных киллеров, что связано со способностью катионов цинка активировать ц-АМФ-зависимую протоонкогенную депрессию генома [69]. Определение концентрации цинка проводят в различных физиологических жидкостях: кровь (плазма и сыворотка), моча, слюна, дуоденальное содержимое и т. д. [291].

Установлено, что цинк стимулирует синтез инсулина. Между инсулином и цинком можно проследить ряд функциональных связей: цинк играет важную роль при синтезе, накоплении и освобождении инсулина в β - клетках поджелудочной железы [121]. Кроме того, инсулин накапливается в поджелудочной железе в форме комплекса цинк-инсулин, который содержит около 0,5% цинка. Катионы цинка влияют на осаждение и кристаллизацию инсулина, повышая растворимость проинсулина и снижая растворимость инсулина [61].

Цинк играет важную роль в нормальном обмене глюкозы. Инсулин, который вырабатывается в β -клетках поджелудочной железы, хранится в виде тетрамера [120], пространственная структура которого зависит от присутствия цинка. Инсулин высвобождается из тетрамера и попадает в кровь только при стимуляции глюкозой [165, 167]. Если в организме не хватает цинка, то это может быть причиной нарушения образования тетрамера инсулина, в результате чего возникают отклонения в отложении и высвобождении данного гормона из β -клеток: происходит постоянный выброс инсулина в кровь, независимо от стимуляции глюкозой. Нагрузка глюкозой вызывает значительное увеличение ее содержания в крови. Клинически такое состояние может характеризоваться как сахарный диабет 1 типа [290].

Цинк участвует в поддержании необходимого уровня тестостерона в организме, так как он регулирует уровень активного метаболита тестостерона – дигидротестостерона. Цинк ингибирует 5-альфа-редуктазу – фермент, превращающий тестостерон в эстроген [227].

1.3.5. Обмен пуриновых метаболитов при сахарном диабете

Пуриновые метаболиты (аденозин (А)) и нуклеотиды (аденозинмонофосфат (АМФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ)) играют особую роль в регуляции обмена веществ, являясь важнейшими факторами, обеспечивающими сопряжение между процессами, генерирующими энергию и использующими ее, и тем самым

связывающими различные пути обмена. Пурины играют ключевую роль во многих биохимических и внутриклеточных процессах, например, в репликации и транскрипции ДНК, клеточном дыхании и апоптозе. Нуклеотиды входят в состав коферментов, принимают участие в углеводном обмене и синтезе липидов [64]. Кроме того, нуклеотиды являются компонентами активных форм витаминов, в основном группы В (рибофлавин, ниацин) [44].

Пуриновые мононуклеотиды преобладают над пиримидиновыми в составе различных органов и тканей человека и животных пиримидиновыми [182]. Пуриновые нуклеотиды влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином, и, тем самым, на липидный спектр крови и жировой обмен [233].

По литературным данным известно, что выраженность тканевой ишемии и окислительного стресса можно определить по соотношению пуриновых метаболитов [85, 130]. Эти вещества образуются в процессе катаболизма и ресинтеза высокоэнергетических пуринов в клетках организма человека. Они могут быть обнаружены в таких биологических жидкостях, как сыворотка или плазма крови. Анализируя уровень данных метаболитов, можно оценить изменения в пуриновом обмене [7].

Большинство пуринов в организме образуются путем биосинтеза *de novo*, который представляет собой многостадийный процесс образования пуринового гетероцикла из низкомолекулярных предшественников. Ткани, которые не могут синтезировать пурины самостоятельно, получают их преимущественно из печени [179].

Известна критическая роль аденозиновой системы в регуляции гомеостаза глюкозы и патофизиологии сахарного диабета [129, 163].

При патологических состояниях (гипоксия, ишемия, воспаление и др.) из клеток во внеклеточное пространство происходит высвобождение пуриновых метаболитов [172]. Адениловые и гуаниловые метаболиты также найдены в слюне [151, 190], известно, что их концентрации в слюне и сыворотке крови тесно коррелируют и могут быть использованы для оценки содержания в организме.

Аденозин является эндогенным пуриновым нуклеозидом, широко распространенным во всех тканях и жидкостях организма, оказывающим множество физиологических эффектов [258], особая роль заключается в поддержании или восстановлении гомеостаза [131]. Аденозин активирует 4 аденозиновых рецептора, которые связаны с G-белком [196]. Известно, что передача сигналов аденозином влияет на секрецию инсулина, он регулирует гомеостаз β -клеток путем контроля пролиферации и регенерации [155, 226]. Аденозин играет важную роль в регуляции клеточной чувствительности к инсулину. Он контролирует передачу сигналов инсулина в жировых тканях, мышцах и печени. Кроме того, аденозин косвенно влияет на воспалительные и/или иммунные клетки в этих тканях [126, 209]. Основными источниками аденозина являются пуриновые нуклеотиды, такие как АТФ, АДФ и АМФ, а также аминокислотное производное цистеина — S-аденозилгомоцистеин. Образование аденозина может происходить как внутри клеток, так и вне их. В условиях гипоксии или воспаления в организме повышается уровень АТФ, который высвобождается из нервных окончаний, иммунных клеток, клеток гладкой мускулатуры и эндотелия.

Внутриклеточный биосинтез аденозина происходит путём поэтапного дефосфорилирования молекул АТФ, АДФ и АМФ. Аденозинтрифосфат под действием фермента аденилатциклазы превращается в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Далее цАМФ преобразуется в АМФ при участии фосфодиэстераз. Также существует ещё один внутриклеточный путь синтеза аденозина, когда он образуется из S-аденозилгомоцистеина. Данный процесс катализируется ферментом S-аденозилгомоцистеингидролазой [172].

Внеклеточно аденозинтрифосфат превращается в аденозин за счет последовательного действия двух ферментов: эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазы-1 и экто-5-нуклеотидазы. Под действием ферментов из АДФ сначала образуется АТФ, а затем АМФ, которая в дальнейшем под действием ферментов превращается в аденозин. Сначала под

действием ферментов АТФ преобразуется в АДФ, а затем — в АМФ. Далее АМФ претерпевает изменения под влиянием ферментов и превращается в аденозин [288].

Низкий уровень внеклеточного аденозина наблюдается при нормальных условиях, но резкое повышение его уровня говорит о повреждении тканей, из-за гипоксии или воспаления, а также из-за повышенной потребности в энергии АТФ [234]. Повышенный уровень аденозина до определенного уровня обеспечивает защиту за счет увеличения кровотока и за счет противовоспалительного каскада [285]. Однако хронически повышенный уровень аденозина играет роль в различных повреждениях тканей [232].

АТФ обладает медиаторной ролью [147] и способна регулировать многие внутриклеточные процессы посредством влияния на специфические – пуриновые рецепторы, благодаря чему при гипоксии тканей АТФ выступает в роли внутриклеточного и межклеточного регулятора функций клетки. Влияние АТФ на передачу рецепторного сигнала сопровождается изменением генной экспрессии и усилением активности ряда ферментативных комплексов, что и определяет метаболизм клетки в целом [249]. АТФ играет большую роль в углеводном обмене, она представляет собой источник энергии для транспорта, слияния инсулинсодержащих везикул с мембраной β -клетки и последующей секреции инсулина [217]. В результате катаболизма глюкозы наблюдается увеличение соотношения концентрации АТФ к концентрации АДФ [207], что сопровождается закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов и поступлением в клетку ионов кальция, что и является триггером инсулиновой секреции [282].

Концентрация АТФ и АДФ в β -клетках снижается в ответ на увеличение концентрации глюкозы и это заставляет предполагать, что АМФ-активированная протеинкиназа (АМРК) может участвовать в секреции инсулина, действуя, как субстратный сенсор.

Нарушения в работе ферментов, которые участвуют на разных стадиях пуринового и пиримидинового обмена, могут вызывать различные

патологические состояния. Механизм развития таких болезней связан с накоплением в клетках и биологических жидкостях организма большого количества азотистых оснований и продуктов их распада, что может причиной повреждения ДНК. Данный патологический процесс приводит к нарушению работы выделительной, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

АТФ способствует образованию гуаниновых мононуклеотидов, а ГТФ (и частично ГДФ) – синтез адениновых мононуклеотидов. Таким образом, две подсистемы пуринового обмена взаимно поддерживают и усиливают друг друга [66].

1.4. Окислительный стресс при сахарном диабете

Оксидативный стресс – патологический процесс, развивающийся при нарушении равновесия прооксидантной и антиоксидантной систем, приводящий к повреждениям на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Основную роль в данной реакции играют активные формы кислорода [96].

Существуют эндогенные и экзогенные источники свободных радикалов в организме. К эндогенным источникам АФК относятся такие процессы, как аутоокисление катехоламинов, хинонов и тиолов; окисление гемоглобина, миоглобина, алкогольдегидрогеназная реакция; синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбаксонов; одноэлектронное восстановление кислорода в дыхательной цепи митохондрий; окисление ксенобиотиков и эндогенных субстратов в микросомальной цепи транспорта электронов. К экзогенным – ионизирующее излучение, табачный дым, пестициды, пищевые консерванты, некоторые лекарства и другие [110].

Свободные радикалы играют важную роль в процессах жизнеобеспечения клеток в различных биологических системах, участвуют в реакциях окислительного фосфорилирования, биосинтеза простагландинов и нуклеиновых кислот. Кроме того, свободные радикалы регулируют обмен липидов и катехоламинов, а также играют роль в митотическом делении клеток [108].

Гиперпродукция данных высокорекреогенных молекул может достаточно быстро привести к снижению защитных систем организма [228]. Свободные радикалы характеризуются наличием на внешней электронной орбитали неспаренного электрона. Из-за этого они могут присоединять недостающий электрон от других соединений, что приводит к повреждению их структуры [23].

Природные радикалы классифицируют на первичные и вторичные. К первичным относятся супероксид ($\bullet\text{OO}^-$), нитроксид ($\bullet\text{NO}$) и убихинон ($\bullet\text{Q}$). В процессе метаболизма пероксида могут возникать активные соединения, такие как перекись водорода, гидроперекиси липидов и гипохлорит [2]. Вторичные радикалы образуются в результате взаимодействия первичных радикалов и других веществ с металлами переменной валентности, в основном с железом (Fe^{2+}).

К таким активным молекулам относятся гидроксильные ($\bullet\text{OH}$) и липидные радикалы ($\text{L}\bullet$, $\text{LOO}\bullet$), которые могут нанести значительный вред клеточным структурам [100]. Свободные радикалы могут привести к денатурации белков, инактивации ферментов, разрушению углеводных связей между нуклеотидами в ДНК и РНК. Они также могут вызвать перекисное окисление липидов, мутации и гибель клеток [91].

У больных сахарным диабетом формируется универсальный спектр тканевых, органных и особенно сосудистых нарушений. Известно, что немаловажную роль здесь играют процессы свободнорадикального окисления (СО) липидов и состояния антиоксидантной защиты [36, 53].

По мере прогрессирования СД развивается оксидативный стресс, который ряд исследователей считают одной из причин развития осложнений углеводных нарушений [275]. В организме больных сахарным диабетом 1 и 2 типа вследствие нарушения метаболизма глюкозы, ишемии, гипоксии и псевдогипоксии тканей наблюдается повышенное образование свободных радикалов [132]. В условиях гипергликемии наблюдается подавление активности гликолитических ферментов, и окисление глюкозы происходит по альтернативным путям, таким как

полиольный путь, гексозаминовый путь и неферментативное гликозилирование. В ходе данных процессов образуются свободные радикалы.

В инсулиннезависимых клетках при сахарном диабете активируется особый полиоловый путь окисления глюкозы: под влиянием альдозоредуктазы нефосфорилированная глюкоза восстанавливается в сорбитол, превращающийся при участии сорбитолдегидрогеназы во фруктозу [122]. Данные вещества накапливаются в клетках, что стимулирует рост осмотического давления и последующей их гибели. Этот процесс приводит к развитию таких осложнений, как диабетическая ретинопатия, диабетическая ангиопатия, диабетическая нейропатия и других. Интенсивность полиольного пути зависит от концентрации глюкозы и не требует присутствия инсулина [237].

Дисбаланс между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты в условиях дефицита инсулина или повышенной инсулинорезистентности приводит к окислительному стрессу, механизмами которого являются следующие процессы [6]:

1. увеличение продукции активных оксидантов за счет окисления углеводов и аутоокисления жирных кислот;
2. ослабление работы системы антиоксидантной защиты;
3. нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, изменения биосинтеза простагландинов и лейкотриенов под влиянием острой и хронической гипергликемии;
4. образование конечных продуктов гликирования, которые активируют НАДФ-оксидазу в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Это приводит к окислению митохондриальных белков, нарушению работы митохондрий и увеличению производства активных форм кислорода.

У пациентов с сахарным диабетом второго типа активные формы кислорода образуются из-за сбоев в энергетическом обмене клеток. Эти нарушения связаны с окислением углеводов и их комплексов с белками, а также с аутоокислением жирных кислот, в результате которого образуются триглицериды, фосфолипиды и

эфир холестерина [132]. Окислительный стресс при диабете можно представить, как замкнутый круг, в котором увеличивается количество свободных радикалов, усиливается их вредное воздействие на организм, а также снижается активность антиоксидантной системы, что приводит к повреждению тканей.

Оксидативный стресс является неотъемлемой частью метаболических нарушений при СД и играет ключевую роль в развитии макро- и микроангиопатий при СД2 [177, 263]. Однако роль пола в регуляции интенсивности окислительного стресса при сахарном диабете остается мало изученной. В ряде исследований более высокий уровень окислительного стресса при СД отмечается у мужчин [220]. Есть предположения, что при развитии диабетической нефропатии эстрадиол действует как антиоксидант, а андрогены усиливают окислительный стресс в почках. Конечные продукты гликирования и ряд цитокинов участвуют в этом процессе [261]. Возможно, подобные эффекты эстрадиола связаны с тем, что он стимулирует экспрессию и активность широкого спектра антиоксидантных ферментов [164]. Также сообщалось, что эстроген может действовать непосредственно как антиоксидант, отдавая атом водорода из своей фенольной гидроксильной группы липидным пероксирадикалам [261].

Баланс генерации свободных радикалов и системой антиоксидантной защиты можно оценить по уровню накопления диеновых конъюгатов (ДК) [61].

В биологических жидкостях людей, страдающих сахарным диабетом, отмечается увеличенное содержание ДК – основных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [192]. Эти токсичные вещества могут оказывать губительное воздействие на нуклеиновые кислоты, белки, ферменты и липопротеины.

Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, запускает механизмы повреждения β -клеток и, таким образом, ускоряет прогрессирование диабета. β -клетки могут особенно сильно испытывать ОС, поскольку содержат крайне низкий уровень антиоксидантов.

В условиях оксидативного стресса инсулин стимулирует поглощение глюкозы и образование пирувата, способствуя восстановлению внутриклеточной концентрации АТФ [195].

Инсулин обладает антиоксидантными свойствами и подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Однако с возрастом этот эффект ослабевает [201]. У животных с экспериментально вызванным диабетом наблюдается значительное повышение активности ПОЛ, при введении инсулина значительно снижает, но не нормализует полностью ПОЛ в печени. Считается, что полная нормализация перекисного окисления липидов происходит только после приема антиоксидантов, что сопровождается одновременным снижением уровня глюкозы в крови [42, 77]. То есть, у больных сахарным диабетом существует тесная связь между процессами перекисного окисления липидов и системой гомеостаза в организме. Нарушения в этих системах могут привести к развитию ангиопатии – поражению кровеносных сосудов.

Бесконтрольный рост свободных радикалов и гидроперекисей липидов должен приводить к быстрому разрушению клеточных структур, однако в организме существует сложная и многокомпонентная система антиоксидантов, которая способна замедлять процессы окисления липидов, вызванные свободными радикалами. В норме поддерживается баланс между показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы обычно, что является одним из ключевых факторов, обеспечивающих гомеостаз.

1.5. Роль 8-ОН-2'-дезоксигуанозина в организме человека при сахарном диабете

Окислительный стресс, возникающий при нарушении работы системы антиоксидантной защиты, сопровождается появлением продукта окисления ДНК – 8-Оксо-2'-дезоксигуанозина (8-ОНдГ) [51], который может использоваться как биомаркер окислительного повреждения ДНК и оксидативного стресса [59].

8-Оксо-2'-дезоксигуанозин впервые открыт в 1983 году при изучении модификации нуклеотидов [158, 230]. Небольшая концентрация 8-ОНdG всегда обнаруживается в клетках здоровых и не испытывающих стресс организмов, а широкий спектр патологических состояний сопровождается его повышением [212]. 8-ОНdG определяется в различных тканях и жидкостях организма: в крови, моче, мозге, печени и др. Повышенный уровень 8-ОН-dG ассоциирован с процессом старения, а также со многими патологическими состояниями, включая злокачественные опухоли, диабет и гипертензию [225].

Многие исследования свидетельствуют о возможности использования 8-ОНdG как биомаркера сахарного диабета [259].

У пациентов с СД наблюдалось повышение уровня 8-ОНdG в моче и в лейкоцитарной ДНК, отмечалась также положительная корреляция между уровнем окислительного повреждения ДНК и тяжестью диабетической нефропатии и ретинопатии [281].

1.6. Антиоксидантная система при сахарном диабете

При сахарном диабете увеличивается содержание субстратов окисления (глюкоза и липиды), происходит нарушение в организме равновесия между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты (АОЗ). Из-за этого повреждаются повреждаются β -клетки, что приводит к дефициту инсулина или развитию инсулинорезистентности [146, 236, 238].

Нарушение работы антиоксидантной системы (АОС) является важной составляющей развития оксидативного стресса (ОС) [67]. В ходе длительной и неоднократной интенсификации свободнорадикальных процессов АОС истощается. При взаимодействии со свободными радикалами антиоксиданты окисляются и теряют свою активность. Нарушение работы ферментов АОС является диагностическим признаком развития окислительного стресса в организме при многих заболеваниях, в том числе и при сахарном диабете 1 и 2 типа [5, 71]. В обеспечении антиоксидантной защиты участвуют ферменты и

неферментативные антиоксиданты [24, 72], которые препятствуют формированию новых активных форм кислорода (АФК) и предотвращают окислительное повреждение АФК клеточных мембран, нуклеиновых кислот и других биологических структур.

Неферментативное звено АОС играет важную роль в нейтрализации свободных радикалов. Оно включает в себя низкомолекулярные антиоксиданты. К ним относятся токоферол, цитрат, глутатион и ряд других соединений.

В ферментативное звено входят антирадикальные ферменты, инактивирующие супероксидный анион-радикал, — супероксиддисмутаза (СОД) и ферроксидазы (церулоплазмин), а также ферменты, нейтрализующие неорганические и органические перекиси, — пероксидазы и каталаза (КАТ) [117]. В эту группу также входит глутатионредуктаза, катализирующая восстановление ферментативного компонента АОС – глутатиона [3, 170].

СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала с образованием воды и молекулярного кислорода и занимает одно из основных мест в первичной ферментативной единице АОС. Фермент супероксиддисмутаза был открыт Дж. МакКордом и И. Фридовичем. Супероксиддисмутаза представляет собой металлофермент с переменной локализацией и внутриклеточной гетерогенностью. В организме высших животных и человека СОД представляет собой димер, каждая субъединица которого содержит по одному атому меди и цинка. Существует несколько типов СОД: Mn-содержащая СОД в митохондриях и Cu, Zn-содержащая СОД в цитоплазме клеток [25, 26].

Вторым ферментативным звеном защиты от активных форм кислорода является каталаза. Молекула каталазы по своей субъединичной структуре представляет собой гомотетрамер, содержащий 4 гемовые группы. Каталаза обнаруживается во многих тканях организма, однако наибольшая её активность наблюдается в печени, почках и эритроцитах. В эритроцитах каталаза присутствует в виде комплекса с никотинамиддинуклеотидфосфатом (НАДФН),

что помогает предотвращать ферментативную инактивацию, но не является обязательным условием для проявления ферментативной активности [178].

КАТ защищает клетки от накопления перекиси водорода. В присутствии ионов двухвалентного железа каталаза преобразует перекись водорода в менее опасные соединения. Этот фермент может сохранять высокую активность в течение длительного времени, а скорость катализируемой реакции ограничивается только скоростью диффузии субстрата к активному центру [4]. Следует отметить, что супероксиддисмутаза и каталаза были обнаружены в составе слюны [9], куда они поступают из крови через гематосаливарный барьер. Этот фермент может сохранять свою активность на протяжении длительного времени. Скорость реакции, которую он катализирует, ограничивается только скоростью, с которой субстрат (в данном случае перекись водорода) достигает активного центра фермента.

1.7. Роль шаперонов при оксидативном стрессе при сахарном диабете

Воздействие различных стрессорных факторов на организм приводит к активации синтеза специфических белков, называемых шаперонами (heat shock proteins, Hsp). Шапероны были впервые обнаружены Тиссиересом и соавторами в 1974 году в ответ на тепловой стресс у личинок дрозофилы [278].

Каждая клетка в нормальных условиях содержит определенный набор белков теплового шока, шапероны участвуют в регуляции процессов роста, развития, сигнальной передачи, клеточной гибели и других физиологических процессах [273].

Белки теплового шока подразделяются на конститутивные, которые всегда присутствуют в клетке, и индуцибельные [63], синтезирующиеся только при воздействии неблагоприятных факторов среды [13].

В эукариотической клетке любой вид стресса способен вызвать синтез белков теплового шока, они связываются с поврежденными или вновь синтезированными полипептидами и помогают им принять нативную

конформацию. Денатурация происходит в результате изменений нативной конформации белков под действием дестабилизирующих факторов таких как температура, рН, соли тяжелых металлов и некоторых других [197, 244, 248].

Шапероны выполняют внутриклеточную транспортную функцию: сопровождают белки, не подлежащие восстановлению, до лизосом [142]. Большое количество исследователей склоняются к тому, что белки теплового шока защищают клетку от действия АФК [97]. Данное свойство, как предполагают, осуществляется посредством активации или стабилизации шапероном глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - фермента, продуктом которого является восстановленная форма НАДФН [214]. Повышение уровня внутриклеточного НАДФН усиливает активность глутатионредуктазы, что в свою очередь обеспечивает увеличение содержания глутатиона.

Шапероны играют важную роль в защите клетки. Они помогают транспортировать белковые молекулы к ядру и митохондриям, когда на клетку воздействуют неблагоприятные факторы [137].

Шапероны обладают цитопротекторным действием, которое проявляется в способности ингибировать процессы апоптоза. Воздействие любого агента на рецепторы клеточной мембраны активирует синтез множества ферментов, включая каспазы и матриксные металлопротеиназы, а также интерлейкины. Под влиянием этих веществ происходит дезорганизация внеклеточного матрикса и запускается процесс апоптоза.

Внутренний сигнальный путь апоптоза осуществляется через митохондрии посредством синтеза цитохрома С, который катализирует конечные ферментативные реакции клеточного самоуничтожения. Белки теплового шока способны блокировать внешние и внутренние сигнальные пути, стабилизировать клеточные структуры, тем самым защищая клетку от гибели [180, 188].

Усиление шапероноподобной активности (ША), как показали многочисленные исследования, универсально защищает цитоскелет клетки, предотвращая внешний путь апоптоза [241]. Предполагается, что с возрастом у

человека уменьшается уровень некоторых шаперонов, что может быть связано со снижением возможностей физиологических систем по поддержанию гомеостаза организма при стрессе [235].

В основе патогенеза значительной части заболеваний человека лежат изменения вторичной и/или третичной структуры белков, которые приводят к формированию нерастворимых агрегатов. Происходит резкое увеличение концентрации многих молекулярных шаперонов [162].

Увеличение концентрации белков этих групп может являться показателем ответа организма на повреждающие факторы. Агрегаты белков, накапливающиеся внутри клетки или в межклеточном пространстве, оказывают повреждающее влияние и приводят к гибели клеток. Это нарушение сопровождается рядом заболеваний, таких как цирроз печени, катаракта, некоторые миопатии, губчатые энцефалопатии [214].

Развитие гипергликемии при сахарном диабете 1 и 2 типа приводит к усилению продукции активных форм кислорода, развитию карбонильного стресса, накоплению различных конечных продуктов гликирования белков [140]. Известно, что при СД синтез ряда белков теплового шока увеличивается в некоторых отделах мозга, сетчатке, сердце и клетках почек [104]. Для β -клеток поджелудочной железы также характерно увеличение белков теплового шока [166, 231]. Повышение уровня шаперонов защищает клетку от окислительного стресса, способствует эффективной передаче сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки и ингибирует процессы апоптоза [155].

Нарушения метаболизма углеводов и жиров при СД сопровождаются накоплением высокореакционных карбонильных соединений, в частности, метилглиоксаля, что приводит к модификации и депрессии белков теплового шока [105, 276], к изменению олигомерной структуры, способности взаимодействовать с белками-партнерами, изменению антиапоптотической и шаперонной активности [104, 168].

Большое внимание уделяется изучению роли шаперонов в процессах компенсации сахарного диабета [93]. Известно, что белки теплового шока могут иметь прямое влияние на функцию и активность рецептора инсулина [272]. Таким образом, недостаток шаперонов у больных СД2 может негативно сказаться на состоянии рецепторной передачи инсулина.

В настоящее время выявлено, что шапероны могут находиться во внеклеточном пространстве, в биологических жидкостях, в том числе и в секретах слюнных желез [112].

1.8. Слюна человека. Использование слюны человека в клинико-лабораторной диагностике

Гомеостаз полости рта в значительной мере определяется составом и физико-химическими свойствами слюны. Слюна — это лабильная среда, на её количественный и качественный состав влияет множество факторов и процессов, протекающих в организме [46]. Отклонения биохимических показателей слюны имеют место как при различных стоматологических, так и соматических заболеваниях. Анализ биохимических компонентов слюны используется в мониторинге общего состояния организма [50].

Слюна представляет собой совокупность секретов, выделяемых тремя парами больших слюнных желез (околоушные, подъязычные и подчелюстные) и множеством малых слюнных желёзок, локализованных на слизистой оболочке губ, языка, дёсен, нёба, щёк, миндалин и носоглотки. Ежедневно у человека выделяется около 1000-1200 мл слюны, наибольшее количество приходится на секрет подчелюстных (75%) и околоушных (20%) желез. Секреция и химический состав слюны достаточно лабильны.

В среднем рН слюны в полости рта в нормальных условиях находится в пределах 6,5—7,5, могут происходить незначительные колебания рН в течение дня и ночи (снижение в ночное время).

Секреция слюнных желез подвержена закономерным возрастным изменениям [102]. С момента рождения секреция слюны незначительна, но с 5-6-го месяца жизни слюноотделение значительно усиливается, вплоть до физиологического слюнотечения. В период полового созревания, главным образом после 12-14 лет, секреторные процессы в слюнных железах протекают особенно интенсивно, что обусловлено гормональной перестройкой организма. В регуляции слюноотделения значительная роль принадлежит гуморальным факторам - гормонам гипофиза, надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез, метаболитам. Слюнные железы выполняют экскреторную функцию, выделяя мочевую кислоту, креатинин, а также участвуют в регуляции водно-солевого гомеостаза. Известно, что с возрастом секреторная функция больших и малых слюнных желез уменьшается. Нарушение слюноотделения происходит также при острых и ряде хронических заболеваний [83].

Слюнные железы избирательно транспортируют вещества из плазмы крови в секрет, а также выполняют эндокринную функцию; тонко реагируют на любые изменения в состоянии внутренних органов и систем организма, будь это патологический процесс или физиологическое состояние [17].

Слюна — это сложная по составу жидкость, которая содержит 98–99 % воды, около 0,5 % неорганических солей и до 1 % органических веществ – белков и других компонентов [18].

В составе слюны присутствуют неорганические компоненты, которые находятся в виде растворенных анионов макроэлементов: хлориды, фосфаты, бикарбонаты, тиоцианаты, йодиды, бромиды, сульфаты. Также в слюне содержатся катионы: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Среди микроэлементов, которые можно обнаружить в слюне, есть Fe, Cu, Mn, Ni, Li, Zn, Cd, Pb и другие [38]. Все эти минеральные макро- и микроэлементы обнаруживаются как в виде простых ионов, так и в соединении с другими веществами, например, в составе солей, белков и хелатов.

В осадке смешанной слюны в основном присутствуют органические вещества, такие как белки, пептиды, аминокислоты и углеводы. Согласно литературным данным, в протеоме слюны было идентифицировано 2340 белков, из них 20–30% также обнаружены в крови [125]. Однако концентрация белков в слюне значительно ниже, чем в плазме крови, поскольку белки крови плохо проникают через гематосаливарный барьер, впервые описанный Ю.А. Петровичем (1961) [81]. На сегодняшний день существует полный каталог протеома слюнных желез [283].

В человеческой слюне определены гормоны: прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, тестостерон, эстрадиол, кортизол, кортизон альдостерон, тиреоидные гормоны, адренкортикотропный, соматотропный гормоны, преднизон. Уровень стероидных гормонов отражает их свободный уровень в плазме [47].

В настоящее время в слюне определяют активность более ста ферментов, при этом ферменты слюнных желез имеют различное происхождение: железистое, лейкоцитарное и микробное [47, 68]. В составе слюны выявлены такие антиоксидантные ферменты, как супероксиддисмутаза и каталаза [43].

В слюнных железах синтезируется паротин, факторы роста – эпидермальный, инсулиноподобный, роста нервов, роста эндотелия, роста фибробластов. Все эти вещества выделяются как в слюну, так и в кровь.

Слюна содержит 5 основных групп липидов: жирные кислоты, глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды и стероидные липиды. По литературным данным наиболее распространенными подклассами липидного метаболита слюны были фосфолипиды и сфинголипиды. Концентрация холестерина в слюне здоровых взрослых отражает уровень холестерина в сыворотке крови. Существуют корреляционные связи между концентрацией общего холестерина (ОХ), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке и

слюне [255]. Также в секретах слюнных желез есть адениловые и гуаниловые нуклеотиды, занимающие центральное место в клеточном метаболизме.

Состав слюны зависит от различных факторов [17]:

1. Концентрации веществ в крови.
2. Нервной регуляции слюнных желез.
3. Действий гормонов, например, минералокортикоидов, которые повышают уровень калия и снижают концентрацию натрия в слюне.
4. Функциональной активности почек.

Слюна - доступный биоматериал, с помощью которого можно исследовать связь организма с внешней и внутренней средой. Это позволяет использовать её при проведении скрининговых обследований. [68]. С 2008 года развивается раздел изучения компонентов слюны "Саливаомика", которая рассматривает протеом, транскриптом, микроРНК, метаболом и микробиом слюны. За последние несколько лет исследователи выявили широкий спектр биомаркеров слюны, для ее использования в клинической медицине [254, 264]. Создаются биобанки слюны здоровых доноров и пациентов с различными заболеваниями [в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030», Сеченовский университет].

Встречается большое количество данных о гомеостатической функции слюнных желез [47, 48]. В биохимии слюны обнаружены существенные различия между молодыми здоровыми лицами мужского и женского пола. В частности, pH слюны, буферная емкость, содержание белка, муцина MUC5B, секреторного IgA и активность хитиназы были выше у мужчин, тогда как содержание MUC7 и лизоцима была выше у женщин. Не было выявлено существенной разницы между полами в скорости слюноотделения, содержании альбумина, цистатина S, активности амилазы и протеазной активности [195]. Кроме того, получены результаты о половых различиях в содержании в слюне пожилых людей нескольких цитокинов, которые можно использовать в качестве биомаркеров

многих патологических состояний, связанных с развитием воспаления, включая нейродегенеративные заболевания [141].

Использование слюны в диагностических целях имеет ряд преимуществ по сравнению с анализом крови и мочи. Собирать слюну просто и удобно даже в неклинических условиях. Этот процесс неинвазивен, безболезнен и не травмирует пациента, поэтому можно собирать слюну несколько раз. Риск заражения медперсонала значительно меньше, чем при работе с кровью [37], содержание некоторых молекул (например, определённых гормонов, антител и лекарств) в слюне отражает их концентрацию в крови [14, 144]. Слюна используется в гигиенических, токсикологических, иммунологических исследованиях [50].

Известно, что нарушение обменных процессов у людей, страдающих сахарным диабетом, находит своё отражение в изменении биохимических параметров, как в сыворотке крови, так и в слюне [111, 204]. Многочисленные исследования указывают на то, что у больных сахарным диабетом происходит модификация органических и неорганических компонентов слюны [169, 240]. Наблюдается повышение концентрации глюкозы при гипергликемии у больных СД, что сопровождается развитием свободнорадикального окисления, а также в результате повреждения биологических мембран инициируется перекисное окисление липидов [16].

Наблюдаются высокие уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в слюне у пациентов с сахарным диабетом, что может быть связано с патохимическим воздействием гипергликемии на организм при СД [213].

Существуют различные устройства для измерения глюкозы в слюне, например, глюкометр iQuickIt Saliva Analyzer, работающий в паре со смартфоном. Возможно также использование нанобиосенсора для неинвазивного мониторинга уровня глюкозы в слюне [286].

Несмотря на наличие большого количества современных методов диагностики с использованием слюны, в настоящее время продолжают

исследования этой биологической жидкости по созданию новых методов диагностики [55].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были доноры контрольных групп и больных СД1 и СД2. Всего в исследовании принимали участие 120 доноров. Сбор биологического материала проводился с 2014 года по 2019 год. Работа 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 (Таблица 1): 20 мужчин ($41,05 \pm 3,54$ гг) и 20 женщин ($43,35 \pm 3,18$ гг), с нормальными показателями общего и биохимического анализов крови.

В экспериментальную группу были включены 80 человек с верифицированным диагнозом, СД (Таблица 1), 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 - Характеристика выборки добровольцев

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

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.

2.1. Способ получения биологического материала

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

Сбор слюны производили в утренние часы натощак при помощи слюносорбника (Sarstedt D-51588 Numbrecht), в течение 10 минут стоматологический тампон держали в ротовой полости. В ходе сбора биологической жидкости доноры молчали, дышали через нос. Пробы слюны центрифугировали 10 минут при 3000 g, далее центрифугат использовали в исследовании.

Кровь для исследования брали утром из локтевой вены, после 12-14-часового голодания. 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).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Биохимический анализ крови

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 в сыворотке крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) для лабораторного определения уровня глюкозы в крови с использованием соответствующих реагентов «Глюкоза ДиаС» (Россия).

Концентрацию общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови определяли натошак на автоматизированном биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония). Для лабораторного анализа использовали специальный реактив «ХОЛЕСТЕРИН ДиаС» (Россия).

Определение концентрации триглицеридов в сыворотке крови натошак осуществляли на автоматизированном биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью соответствующих реагентов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ ДиаС» (Россия).

Определение концентрации общего белка в сыворотке крови натошак проводили на автоматизированном биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью соответствующих реагентов «ОБЩИЙ БЕЛОК ДДС» (Россия).

2.2.2. Биохимический анализ слюны

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). Глюкоза в присутствии фермента глюкозооксидазы окисляется под действием кислорода воздуха до перекиси водорода, которая после разрушения под действием пероксидазы конденсирует фенол и п-аминофеназон с образованием окрашенного

соединения. Интенсивность окраски раствора пропорциональна концентрации глюкозы в образце.

В ходе анализа содержимое одного флакона с реагентом 2 (лиофилизированная смесь ферментов) растворяли в дистиллированной воде и переносили в мерную колбу вместимостью 500 мл. Затем в колбу добавляли содержимое флакона с реагентом 1 (фосфатный буферный раствор в виде концентрата, 0,1 ммоль/мл). Объем раствора доводили до метки дистиллированной водой и перемешивали. В качестве тестового образца использовалась слюна. В две пробирки (опытную и калибровочную) добавляли реагенты в микролитрах согласно таблице:

Отмерить (мл)	Опытная проба	Калибровочная проба
Рабочий реагент	1,0	1,0
Проба	0,01	-
Калибратор	-	0,01

Калибровочный раствор глюкозы, 10 ммоль/л.

Содержимое пробирок перемешивали и выдерживали 25 минут при температуре 37°C. Оптическую плотность опытного (А) и калибровочного (Ак) образцов по отношению к рабочему реагенту измеряли на фотоэлектроколориметре при длине волны 510 (490-540) нм в кюветах с длиной оптического пути 3 мм. Концентрацию глюкозы в слюне (С) в ммоль/л рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{A \times 10}{A_k}, \text{ где}$$

А - оптическая плотность опытной пробы, Ак - оптическая плотность калибровочной пробы, концентрация калибровочного раствора глюкозы 10 ммоль/л.

Концентрацию ОХ в образцах слюны определяли с помощью ферментативного фотоколориметрического метода, используя биохимический

анализатор Klima 15MC, производства Испании. Для этого были использованы наборы реагентов «Новохол» от компании «Вектор-Бест».

Метод основан на взаимодействии нескольких ферментов: холестеринэстеразы, которая расщепляет эфир холестерина до свободного холестерина, а также холестериноксидазы, окисляющей холестерин с образованием перекиси водорода. Также в реакции участвует пероксидаза, которая способствует взаимодействию перекиси водорода с 4-аминоантипирином и фенолом. В результате этой реакции образуется хинонимин розово-малинового цвета, который имеет максимум поглощения при 500 нм. Интенсивность окраски данного вещества прямо пропорциональна концентрации холестерина в образце.

Для приготовления рабочего реагента содержимое флакона с реагентом 2 (смесь лиофилизированных ферментов) растворяли в содержимом флакона с реагентом 1 (фосфатный буферный раствор). Тестируемый материал - слюна. В качестве калибратора использовался раствор холестерина с концентрацией 4,65 ммоль/л.

В три пробирки добавляли реагенты согласно таблице:

Отмерить (мл)	Опытная проба	Калибровочная проба	Холостая проба
Калибратор	-	0,02	-
Проба (слюна)	0,02	-	-
Дистиллированная вода	-	-	0,02
Рабочий реагент	2,0	2,0	2,0

Пробирки встряхивали и помещали в термостат, где они находились при температуре 37°C в течение 25 минут. После этого измеряли оптическую плотность исследуемого образца и калибровочного образца относительно холостой пробы в кюветах, толщина слоя в которых составляла 5 мм. Измерение проводилось при длине волны 500 нм. Концентрацию холестерина (С) в слюне рассчитывали по формуле:

$C = E_{оп} / E_{к} \times 4,65$, ммоль/л, где

$E_{оп}$ - оптическая плотность опытной пробы, $E_{к}$ - оптическая плотность калибровочной пробы, концентрация калибровочного раствора холестерина 4,65 ммоль/л.

Обнаружение триглицеридов в слюне проводили ферментативным колориметрическим методом с регистрацией при длине волны 546 нм. Для этого триглицериды расщепляли на глицерин и жирные кислоты липопротеинлипазой, затем глицерин превращался в глицерол-3-фосфат с помощью глицеринкиназы и окислялся до дигидроксиацетона и перекиси водорода глицерофосфатоксидазой. Перекись водорода, смешанная с 4-аминоантипирином и 3,5-дихлор-2-гидроксибензолсульфонатом натрия, образует окрашенный хинонимин.

Для определения ТГ в слюне растворяли содержимое флакона с реагентом 2 (смесь лиофильно высушенных ферментов) в емкости реагента 1 (буферный раствор). Затем добавляли в две пробирки реагенты согласно таблице. Перед проведением анализа выдерживали реагенты в течение 30 минут при комнатной температуре.

Калибратор — это раствор глицерина, который по своей концентрации эквивалентен концентрации триглицеридов, равной 2,29 миллимоль на литр.

Отмерить (мл)	Опытная проба	Калибровочная проба
Калибратор	-	0,02
Проба	0,02	-
Рабочий реагент	2,0	2,0

Перемешивали и оставляли на 10 минут при комнатной температуре (20–25 °С). Затем измеряли оптическую плотность опытной (А) и калибровочной (К) проб относительно рабочего реагента при длине волны 546 нм.

Концентрацию триглицеридов в слюне (С) вычисляли по формуле:

$C=A/K \times 2,29$, ммоль/л, где

A – оптическая плотность опытной пробы, K - оптическая плотность калибровочной пробы, концентрация калибровочного раствора триглицеридов 2,29 ммоль/л.

Содержание белка в образцах слюны определяли унифицированным методом по биуретовой реакции [151].

Данный метод основан на способности белков, содержащих пептидные связи, образовывать комплексные соединения с ионами меди в щелочной среде. Эти соединения имеют фиолетовый цвет, а интенсивность окраски пропорциональна содержанию белка в растворе. В ходе анализа в одну пробирку наливали 0,1 мл исследуемого образца (слюны), а в другую (контрольную) пробирку — 0,1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. В обе пробирки добавляли по 5 мл биуретового реактива и перемешивали содержимое. Через 30 мин измеряли экстинкцию исследуемого раствора на фотоэлектроколориметре (ФЭК) в кювете толщиной 10 мм при длине волны 540-560 нм относительно контрольного раствора. Содержание белка в слюне (в г/л) определяли с помощью калибровочного графика, построенного на основе заранее известных концентраций стандартного белка. График выражал зависимость между количеством белка в пробе и оптической плотностью (экстинкцией) окрашенного раствора. Для этого метода применяли стандартный белок — альбумин. Из 10% стандартного раствора альбумина в четырёх пробирках были подготовлены растворы белка.

№ пробирки	Стандартный 10 % р-р альбумина, мл	0,9 % раствор хлорида натрия, мл	Концентрация белка, г/л
1	0,4	0,6	40
2	0,6	0,4	60
3	0,8	0,2	80
4	1,0	-	100

Из каждой пробирки брали по 0,1 мл раствора, добавляли к нему 5,0 мл биуретового реактива. Через 30 мин измеряли экстинкцию на ФЭКе против контрольного раствора (0,1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и 5 мл биуретового реактива). Полученные экстинкции откладывали на оси ординат, а концентрацию белка (г/л) на оси абсцисс.

2.2.3. Определение концентрации цинка в слюне

Содержание катионов цинка в слюне определяли с помощью качественного варианта дитизонового метода на спектроколориметре Spekol 210 (Carl Zeiss Jena) при длине волны 566 нм. Дитизон с катионами цинка образует комплексное соединение малиново-красного цвета, на основе этого было проведено количественное определение катионов цинка в слюне. Для определения уровня общей концентрации катионов цинка к 0,5 мл пробы слюны добавляли 20 мкл 10% NaOH и 40 мкл 1% раствора дитизона в четыреххлористом углероде. В отрицательном контроле вместо секрета слюнных желез добавляли 0,5 мл дистиллированной воды, очищенной от хлора и цинка. В положительном контроле – 0,5 мл 0,0001 М раствора сульфата цинка. Пробы фотометрировали на спектроколориметре Spekol 210 при длине волны 566 нм. Расчет концентрации катионов цинка в пробе проводили по формуле:

$$C_{Zn} = \frac{0,0001 M \times O_{P566} \text{пробы}}{O_{P566} \text{стандарта}},$$

где O_{P566} пробы – оптическая плотность пробы при длине волны 566 нм., O_{P566} стандарта - оптическая плотность стандарта при длине волны 566 нм. Молярная концентрация раствора сульфата цинка 0,0001 М.

2.2.4. Определение содержания 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне

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

Пробы слюны после взятия у доноров замораживались. После разморозки образцы центрифугировали при 2000g 10 минут. Затем образцы разводили в буферном растворе в пропорции 1:8. Стандартный раствор 8-оксо-2'-дезоксигуанозина разбавляли в буферном растворе до получения концентраций: 60 нг/мл, 30 нг/мл, 15 нг/мл, 7,5 нг/мл, 3,75 нг/мл, 1,875 нг/мл, 0,94 нг/мл. В ячейки планшета для анализа были последовательно добавлены растворы 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в указанных выше концентрациях, буферный раствор (соответствующий концентрации 0 нг/мл) и разведённые образцы слюны. В каждую ячейку были добавлены моноклональные антитела anti-8-oxo-dG, после чего они инкубировались в течение часа при комнатной температуре. После того как завершился процесс инкубации, проводили отмывку ячеек. Затем в каждую ячейку добавляли антитела, соединённые с HRP, и оставляли на один час при комнатной температуре для инкубации. После окончания инкубации промывали ячейки, а затем добавляли в каждую из них тетраметилбензидин. Через 15 минут вносили в ячейки стоп-раствор, представляющий собой серную кислоту с концентрацией 0,5 моль/л. После завершения реакции планшет был помещен в анализатор иммуноферментных реакций АИФР-01 "Униплан" (ЗАО "Пикон"), регистрация проводилась при длине волны 450 нм. Диапазон измерения: от 0,59 до 60 нг/мл. Чувствительность: 0,59 нг/мл. Для определения концентрации 8-оксо-

2'-дезоксигуанозина в образцах слюны использовалась калибровочная кривая, построенная на основе результатов абсорбции прореагировавших стандартных растворов. Для построения кривой использовалась программа Microsoft Excel.

2.2.5. Определение активности свободнорадикальных процессов в слюне

2.2.5.1. Определение интенсивности биохемилюминесценции слюны

Параметры биохемилюминесценции (БХЛ) в пробах слюны определяли с помощью биохемилюминометра БХЛ – 07 с программным обеспечением. Метод основан на реакции Фентона — каталитическом разложении пероксида водорода (H_2O_2) ионами Fe_{2+} . В результате этой реакции образуются свободные радикалы ($R\cdot$, $OH\cdot$, $RO\cdot$, $RO_2\cdot$), которые инициируют цепную реакцию в исследуемом биологическом субстрате.

Рекомбинация радикалов $RO_2\cdot$ приводит к образованию неустойчивого тетроксидов, который распадается с выделением кванта света. Для измерения интенсивности биохемилюминесцентного свечения (БХЛ) использовалась среда, состоящая из 0,4 мл 0,02 моль/л калий-фосфатного буфера (рН 7,5), 0,2 мл 2% раствора H_2O_2 (добавляется непосредственно перед анализом) и 0,4 мл 0,01 ммоль/л $FeSO_4$. Перед определением в среду измерения добавляли 0,1 мл слюны.

Регистрацию кинетической кривой БХЛ осуществляли в течение 30 секунд и определяли следующие параметры: светосумму хемилюминесценции (S), интенсивность вспышки (I_{max}), характеризующие скорость свободнорадикальных процессов, и величину тангенса угла падения кинетической кривой ($tg\alpha_2$), отражающую общую антиоксидантную активность [203].

2.2.5.2. Определение концентрации диеновых конъюгатов в слюне

Определение содержания первичных продуктов перексидного окисления липидов – диеновых конъюгатов в пробах слюны осуществляли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U1900 при длине волны 233 нм.

Данный метод основан на том, что в процессе ПОЛ в молекулах полиненасыщенных жирных кислот возникают сопряженные двойные связи. С этим сопряжено появление максимума в спектре поглощения при 233 нм [103]. Для определения содержания ДК в слюне, брали 0,25 мл образца, обрабатывали его в течение пятнадцати минут в гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма, используя девять миллилитров экстрагирующей смеси гептана с изопропиловым спиртом в соотношении 1:1. Полученную суспензию помещали в плотно закрывающиеся полиэтиленовые пробирки. Пробы центрифугировали при 4000 оборотах в минуту в течение 10 минут. После этого супернатант помещали в градуированные пробирки и добавляли к нему 1/10 объема дистиллированной воды. Затем образцы дважды встряхивали и после расслаивания фаз отбирали гептановую фазу.

К равным объемам по 0,5 миллилитра добавляли этанол в объемном отношении от 1:5 до 1:10. В качестве контроля использовали пробы, содержащие только экстрагирующую фазу, и вместо 1 мл супернатанта — 1 мл 0,1 мМ фосфатного буфера с рН 7,6.

Для определения концентрации ДК в слюне расчёт проводили по специальной формуле.

$$[\text{ДК}] = \frac{V_{\text{общ}} * D}{l * \epsilon * V_{\text{внес}}}$$

где [ДК] – концентрация диеновых конъюгатов (мкмоль/ л); $V_{\text{общ}}$ – объем полученного образца, мл; D – величина оптической плотности, ед.; l – длина оптического пути, см; ϵ – коэффициент молярной экстинкции, равный $2,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$; $V_{\text{внес}}$ – объем вносимой пробы, мл.

2.2.5.3. Определение активности ферментов антиоксидантной системы в слюне

Активность супероксиддисмутазы в слюне определяли по ингибированию скорости восстановления нитросинего тетразолия в неэнзиматической системе феназинметасульфата и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) при 540 нм [60]. За одну единицу активности супероксиддисмутазы (Е) принимали количество фермента, необходимое для снижения уровня восстановления нитросинего тетразолия на 50%. Для определения активности СОД использовалась среда, содержащая следующие компоненты:

1. 0,1 М фосфатный буфер (рН 7,8);
2. 0,33 мМ ЭДТА;
3. 0,41 мМ НСТ;
4. 0,01 мМ ФМС;
5. 0,8 мМ НАДФ.

Исследуемый образец слюны добавляли в количестве 0,03 мл на 1 мл среды для инкубации. Затем в смесь вносили НАДФ, который запускал реакцию. Через 5 минут измеряли прирост оптической плотности при длине волны 540 нм.

Активность СОД рассчитывали по специальной формуле.

$$A = \frac{100 - E_{ox} \cdot 100 / E_k}{50 \text{ мг белка}},$$

где E_o и E_k - среднее значение прироста экстинции за 1 мин. ($\Delta D/5$ мин) соответственно в опытной и контрольной пробах.

Активность каталазы в слюне определяли спектрофотометрически при длине волны 410 нм. При взаимодействии пероксида водорода и молибдата аммония формировался окрашенный комплекс [223]. При этом применялись следующие реактивы:

- 1) 0,08% раствор H_2O_2
- 2) 4,5% раствор аммония молибденовокислого
- 3) 0,1 моль/л трис-НСI-буфер, рН 7,4
- 4) Буферно-субстратная смесь: 10 мл трис-НСI-буфера рН 7,4+30 мл 0,08% H_2O_2

Определения активности каталазы:

	Контроль	Опыт	Примечание
Буферно-субстратная смесь	2 мл	2 мл	10 минут при 37 ⁰ С
Слюна	-	0,1 мл	3 минуты при 37 ⁰ С
Молибдат аммония	2 мл	2 мл	-
Слюна	0,1 мл	-	-

В качестве раствора сравнения использовали смесь из 1 мл буфера, 3 мл воды и 0,1 мл слюны.

Активность каталазы вычисляли по следующей формуле:

$$A = ((E_k - E_{оп}) * 12 * 10^3 * 4,1 * 10^6) / (22,2 * 10^6 * 3),$$

где А – активность каталазы, Е/мл; E_k – оптическая плотность контроля, $E_{оп}$ – оптическая плотность опытной пробы; $12 \cdot 10^3$ – фактор разведения; 4,1 – конечный объем пробы; 10^6 – коэффициент пересчета на мкмоль; $22,2 \cdot 10^6$ – коэффициент молярной экстинкции образующегося комплекса; 3 – время инкубации, соответствующее 3 мин.

2.2.6. Определение шапероноподобной активности слюны

Для определения шапероноподобной активности в слюне была сформирована модельная тест-система, основанная на подавлении агрегации инсулина. Восстановление дисульфидных связей в инсулине дитиотреитолом приводило к высвобождению β -цепей, проявляющих склонность к агрегации [186]. Кинетику агрегации инсулина, индуцированную дитиотреитолом и

температурой 40°C, оценивали турбидиметрически. Для проведения данного метода готовили рабочий раствор, который состоял из фосфатного буфера (рН=6,84) и инсулина «Актрапид НМ» (100 МЕ/мл, Ново Нордикс А/С, Дания). В кювету вносили 1,5 мл рабочего раствора, 125 мкл слюны, 120 мкл раствора дитиотреитола (концентрация 0,24 мг/мл). Регистрацию агрегации проводили на спектроколориметре Spekol 100 с термостатируемой кюветой и автоматическим регистратором при длине волны 430 нм.

2.2.7. Определение соотношения пуриновых метаболитов в слюне

Для исследования пуриновых метаболитов в слюне использовался хроматографический метод с использованием автоматизированной системы FPLS® System (Швеция). Для проведенного исследования применялась колонка размером 10 x 200 мм с Q Sepharose Fast Flow.

К отцентрифугированной слюне (600 мкл) дважды приливали по 200 мкл охлажденной хлорной кислоты. Полученный раствор тщательно перемешивали, а далее центрифугировали 5 минут. После осаждения нуклеопротеидного комплекса надосадочную жидкость (600 мкл) нейтрализовали 1 Н раствором охлажденного гидроксида калия, далее центрифугировали 2-3 минуты

Полученный центрифугат (100 мкл) наносили на колонку. Перед внесением образца проводилось удаление неорганических солей из ионообменника сначала дистиллированной водой, а затем 1 Н раствором соляной кислоты. Уравновешивание системы производилось буферным раствором, состоящим из двух компонентов:

А – 0,05 Н HCl,

Б – 0,1 Н HCl + 0,5 М NaCl.

Время выхода буфера А составляло с 0 по 8 мин, буфера Б – с 9 по 31 мин.

Элюирование проходило со скоростью потока 1,5 мл/мин, регистрация при длине волны 260 нм.

Пуриновые метаболиты идентифицировали с помощью коммерческих препаратов нуклеозидов и нуклеотидов. Их содержание в слюне определялось путем измерения площади полученных пиков (%).

2.3. Методы статистической обработки данных

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 смешанной слюны проводили корреляционный анализ с применением коэффициента Пирсона. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Оценку степени силы корреляции проводили по следующей классификации:

- Сильная или тесная – более 0,70;
- Средняя – от 0,50 до 0,69;
- Умеренная – от 0,30 до 0,49;
- Слабая – от 0,20 до 0,29;
- Очень слабая – меньше 0,19.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Оценка углеводного обмена в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Главным клиническим проявлением развития сахарного диабета 1 и 2 типа является развитие прогрессирующей гипергликемии. Это состояние приводит к нарушению всех метаболических процессов в организме и возникновению сосудистых осложнений. Длительное повышение концентрации глюкозы оказывает повреждающее воздействие на капилляры ротовой полости, что приводит к изменениям биохимического состава слюны и сопровождается активацией свободнорадикального окисления в ротовой полости [113].

С 2011 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать гликированный гемоглобин (HbA1c) в сыворотке крови для диагностики сахарного диабета. Согласно этой рекомендации, уровень HbA1c, равный или превышающий 6,5 % (48 ммоль/моль), является диагностическим критерием сахарного диабета [92].

В ходе проведения нашей работы было показано, что концентрация глюкозы в сыворотке крови в группе практически здоровых доноров не отличается от показателей нормы, приведенных в рекомендациях ВОЗ, и не превышает порогового значения 6,1 ммоль/л [92]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови доноров экспериментальных групп (СД1 и СД2) были достоверно выше по сравнению с показателями в сыворотке доноров контрольной группы ($p \leq 0,05$) (Рисунок 1).

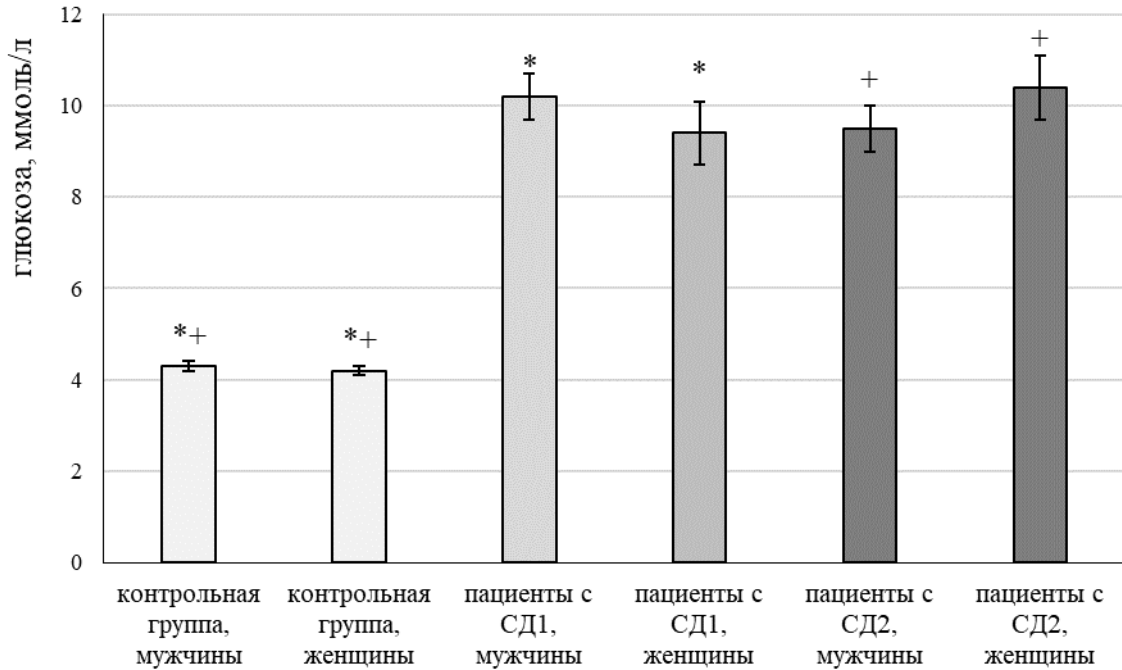


Рисунок 1 – Концентрация глюкозы в сыворотке крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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

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

В ходе проведённого исследования установлено, что в группе практически здоровых доноров содержание HbA1c в сыворотке крови ниже 6,5%, что соответствует норме. Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови больных СД1 и СД2 значительно превышает показатели в группе здоровых ($p \leq 0,05$) (Рисунок 2).

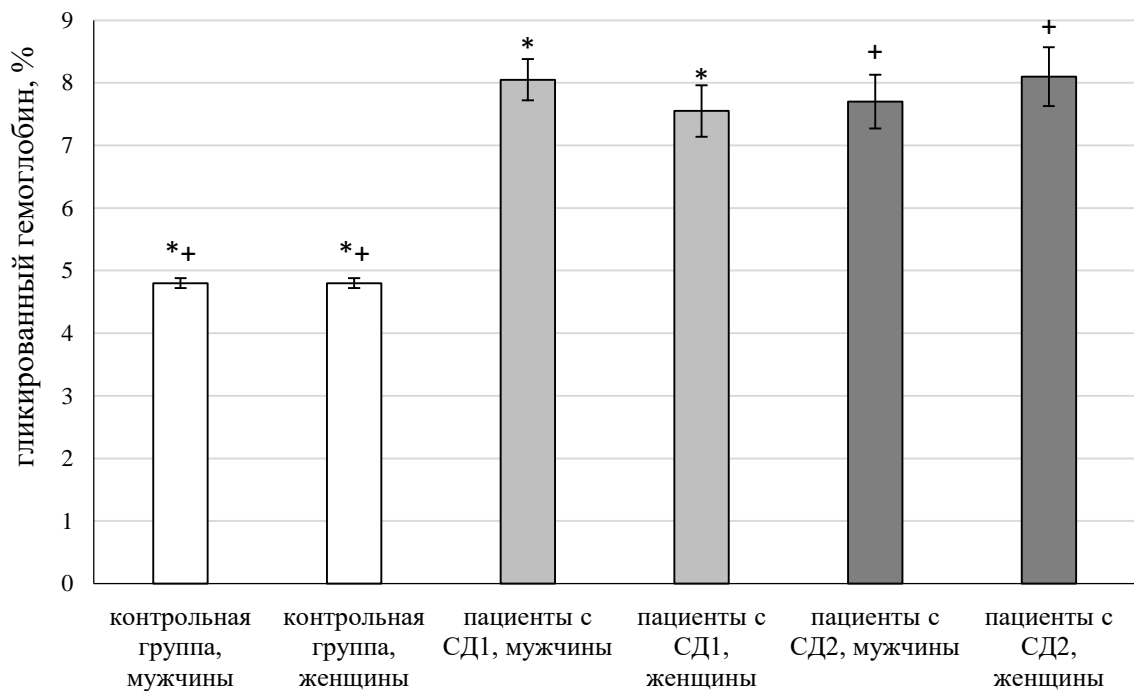


Рисунок 2 – Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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

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

Биохимический состав слюны больных СД характеризуется значительным увеличением концентрации глюкозы по сравнению с контрольной группой. У больных сахарным диабетом 1 типа мужчин уровень глюкозы выше в 3,8 раза, у женщин в 4,0 раза ($p \leq 0,05$), таким образом у больных СД1 выявлены половые различия в содержании глюкозы слюне ($p \leq 0,05$). В группе больных сахарным диабетом 2 типа данный параметр был статистически ниже, чем в группе СД1: у мужчин в 3,5 раза, у женщин в 3,4 раза ($p \leq 0,05$) (Рисунок 3).

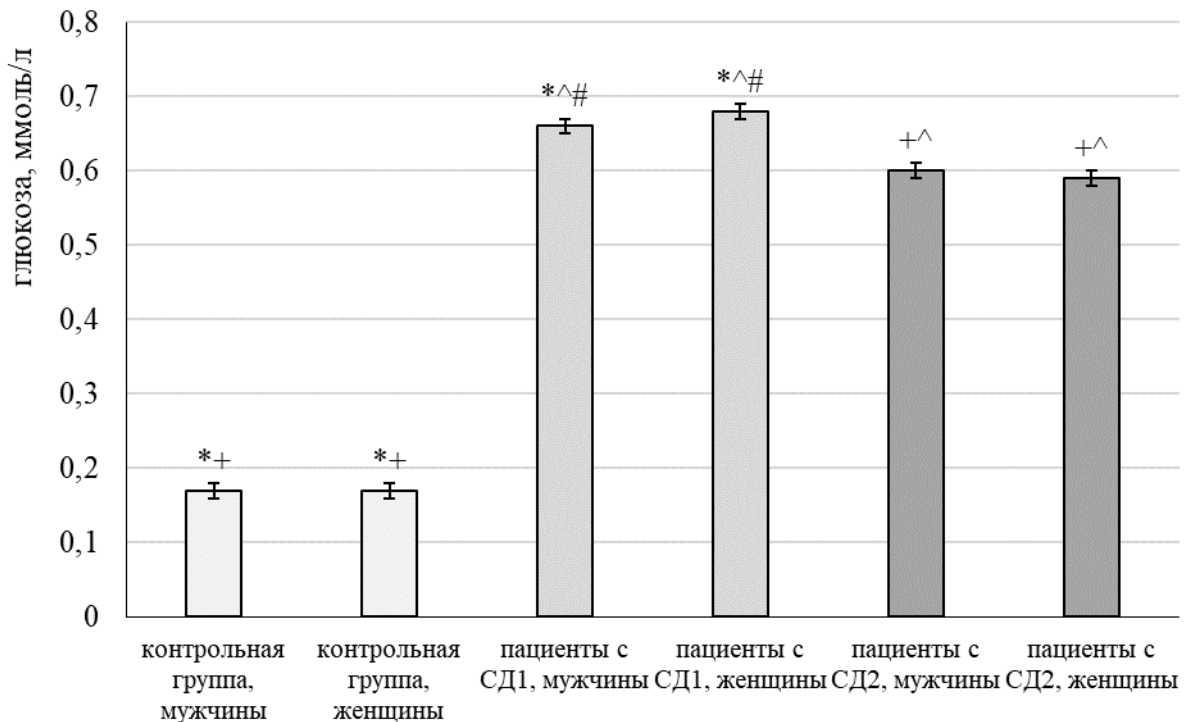


Рисунок 3 – Концентрация глюкозы в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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 ($p \leq 0,05$)

3.2. Оценка липидного обмена в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Неотъемлемым компонентом сахарного диабета 1 и 2 типа является дислипидемия, приводящая к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [76]. Измерение концентрации триглицеридов и общего холестерина рекомендовано ВОЗ для больных сахарным диабетом [65].

Липидный спектр сыворотки крови больных СД1 и СД2 характеризуется повышением концентрации общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) по

сравнению со здоровыми донорами как у мужчин, так и у женщин ($p \leq 0,05$) (Рисунки 4, 5). Наибольшее количество ОХ и ТГ характерно для женщин, страдающих сахарным диабетом 2 типа, что можно связать с возрастным периодом доноров данной группы.

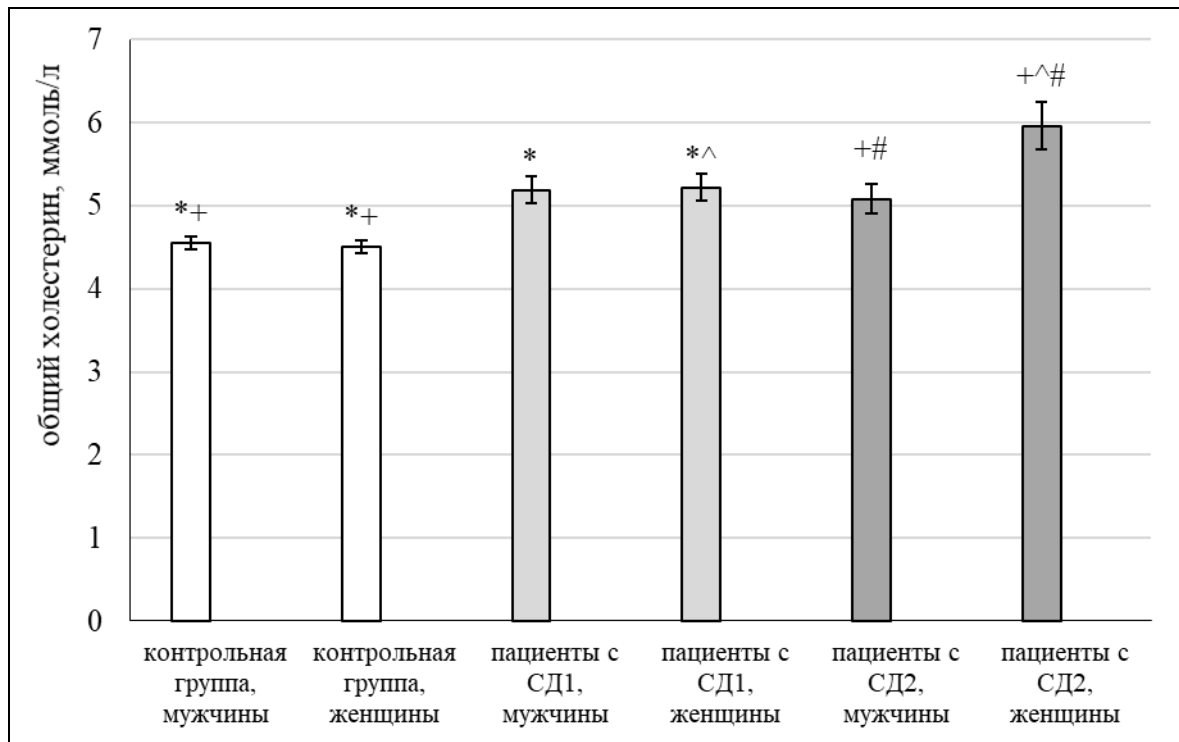


Рисунок 4 – Концентрация общего холестерина в сыворотке крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

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

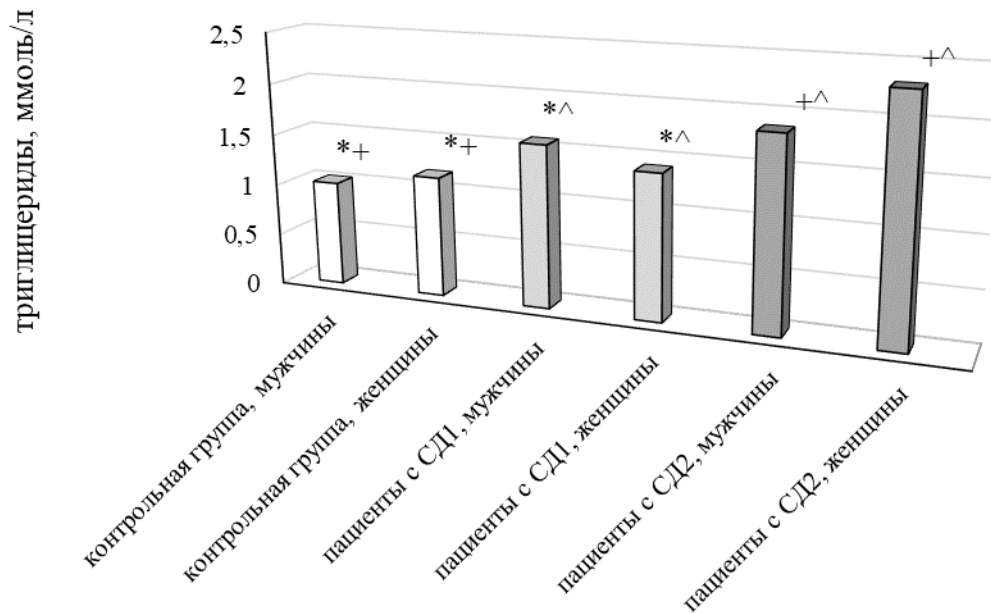


Рисунок 5 – Концентрация триглицеридов в сыворотке крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

Наибольшее значение параметров ОХ и ТГ у больных СД женщин может быть связано 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 [274]. Эстрогены оказывают влияние на уровень липидов в крови, снижая содержание холестерина [27]. Они также подавляют процесс перекисного окисления липидов, что помогает предотвратить образование свободных радикалов [54, 58].

Эстрогены оказывают огромное влияние на здоровье женщины в течении всей жизни, регулируют накопление гликогена в печени, уменьшают секрецию

глюкагона и усиливают чувствительность мышц к поглощению глюкозы, нивелируя проявления инсулинорезистентности [29]. Основным источником эстрогенов являются фолликулы яичников. При наступлении климактерического периода у женщин снижается уровень эстрогенов, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона, что может привести к снижению защитной роли женских гормонов в отношении поступления холестерина в сосудистое русло [267].

У больных сахарным диабетом женщин наблюдается деградация яичников, увеличение концентрации андрогенов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестерон-продуцирующих клеток, которые активно замещаются андроген-продуцирующей тканью. Данный процесс сопровождается снижением концентрации эстрадиола во всех фазах менструального цикла [32, 74].

Известен и метаболический эффект тестостерона у мужчин, он влияет на инсулинорезистентность, гомеостаз глюкозы и липидный обмен. Действие тестостерона ассоциируется с повышением экспрессии инсулинового рецептора, мембранного транспортера глюкозы, субстрата инсулинового рецептора и повышает интенсивность процесса фосфорилирования [270].

У мужчин с СД отмечается снижение уровня тестостерона и развитие гипогонадизма, то есть развивается дефицит андрогенов, который может негативно влиять на функции органов и качество жизни [134]. В жировой ткани и в печени больных СД мужчин происходит преобразование андрогенов в эстрогены, что может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни [154], очень часто приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы.

Нарушение липидного обмена в организме больных сахарным диабетом 1 и 2 типа отражается и на химическом составе слюны. В группе больных СД1 наблюдается повышение концентрации общего холестерина в 2,2 раза для мужчин ($p \leq 0,05$) и в 2,0 раза для женщин ($p \leq 0,05$); увеличение содержания триглицеридов в 2,8 раза для доноров обоих полов относительно контрольной

группы ($p \leq 0,05$). Для группы больных СД2 характерен более интенсивный рост содержания липидов в слюне: рост содержания ОХ для мужчин в 3,0 ($p \leq 0,05$) и для женщин в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), по отношению к контрольным группам, а увеличение концентрации триглицеридов в 3,6 раза для мужчин ($p \leq 0,05$) и в 3,8 раза для женщин ($p \leq 0,05$) по отношению к здоровым донорам (Рисунки 6, 7).

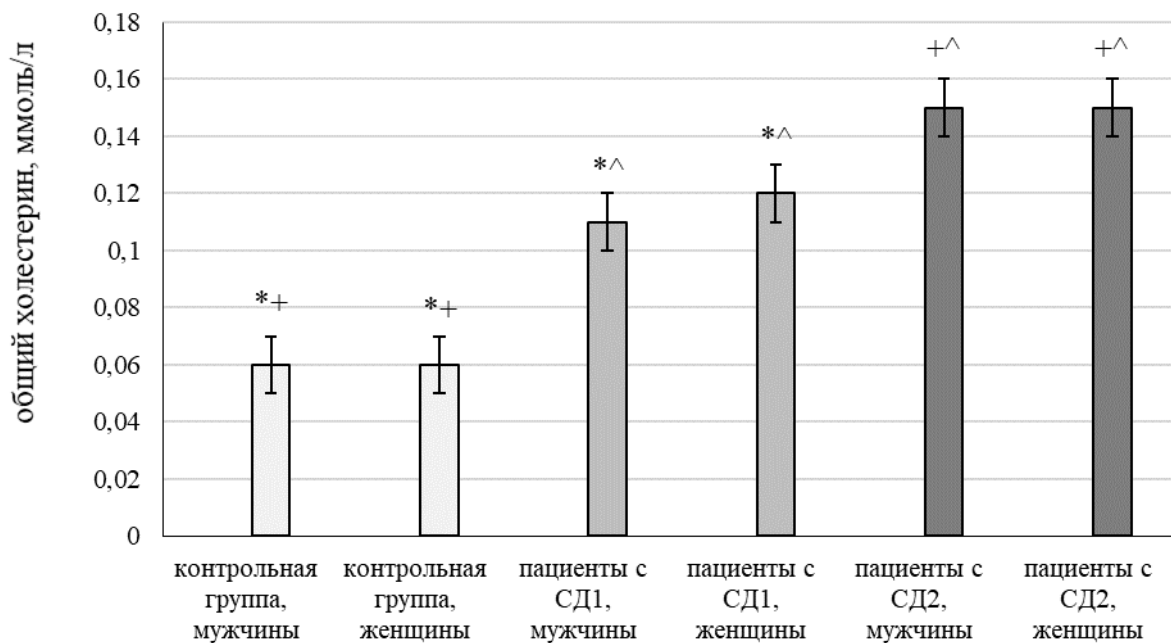


Рисунок 6 – Концентрация общего холестерина в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

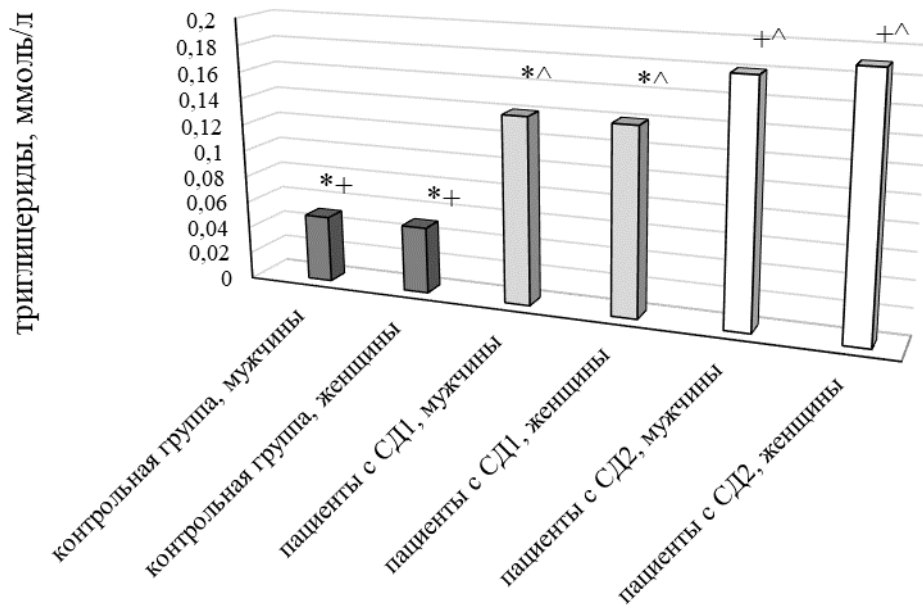


Рисунок 7 – Концентрация триглицеридов в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

3.3. Оценка содержания общего белка в сыворотке крови и слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Сахарный диабет 1 и 2 типа сопровождается нарушением биосинтеза белков вследствие таких процессов, как уменьшение энергопродукции и развитие энергодефицита; изменение нуклеинового обмена за счет нарушения апотомического окисления глюкозы, увеличение интенсивности процессов гликозилирования [107]. В первую очередь, именно неферментативное гликозилирование белков является главной причиной нарушения белкового обмена при СД1 и СД2. Гипергликемия вызывает эффект глюкозотоксичности, что способствует формированию дисфункции митохондрий, а значит ведет к

накоплению активных форм кислорода и активации оксидативного стресса (как перекисного окисления липидов, так и окислительной модификации белков) [189].

Для сыворотки крови больных доноров (СД1 и СД2) характерно заметное снижение концентрации белка по сравнению со здоровыми донорами ($p \leq 0,05$) (Рисунок 8).

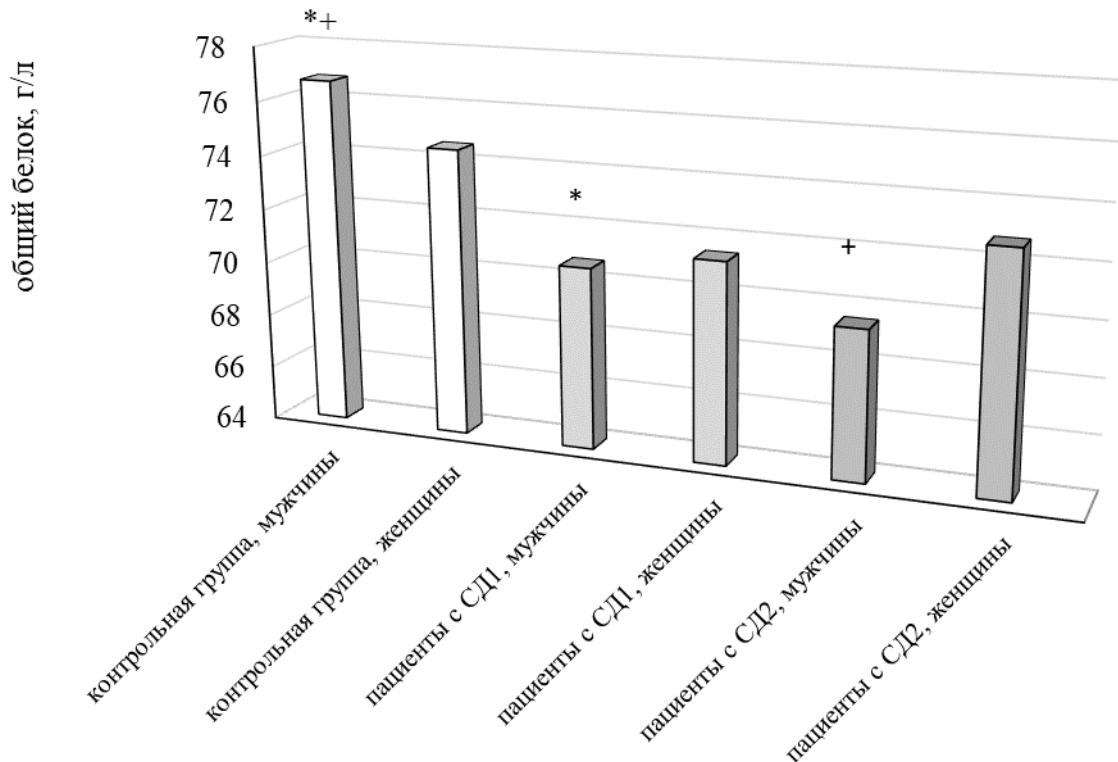


Рисунок 8 – Концентрация общего белка в сыворотке крови в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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

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

Изменение концентрации белков у мужчин больных с СД в сыворотке крови может быть вызвано изменением скорости их катаболизма и анаболизма [247]. Кроме того, каждый белок имеет характерный период полураспада в

кровообращении, а при определенных патологиях этот период может изменяться [250]. Известно, что фильтрация глюкозы в нефроне превышает ее реабсорбцию и глюкоза появляется в моче, также происходит повышенное выделение белка с мочой, что приводит к снижению его концентрации [268]. Также снижение концентрации белка может быть связано с тем, что при СД часто развивается дефицит половых гормонов, влияющих на его синтез [200, 251, 260]. У здоровых и больных СД женщин достоверных отличий по содержанию общего белка в сыворотке крови не наблюдалось ($p > 0,05$).

Слюна пациентов с патологией характеризуется более высокой концентрацией общего белка по сравнению со слюной здоровых доноров ($p \leq 0,05$). В группах больных СД1 были выявлены половые различия: у мужчин СД1 концентрация общего белка в слюне достоверно ниже, чем у женщин СД1 ($p \leq 0,05$). В образцах слюны больных СД2 обоих полов отмечено наибольшее количество общего белка (Рисунок 9).

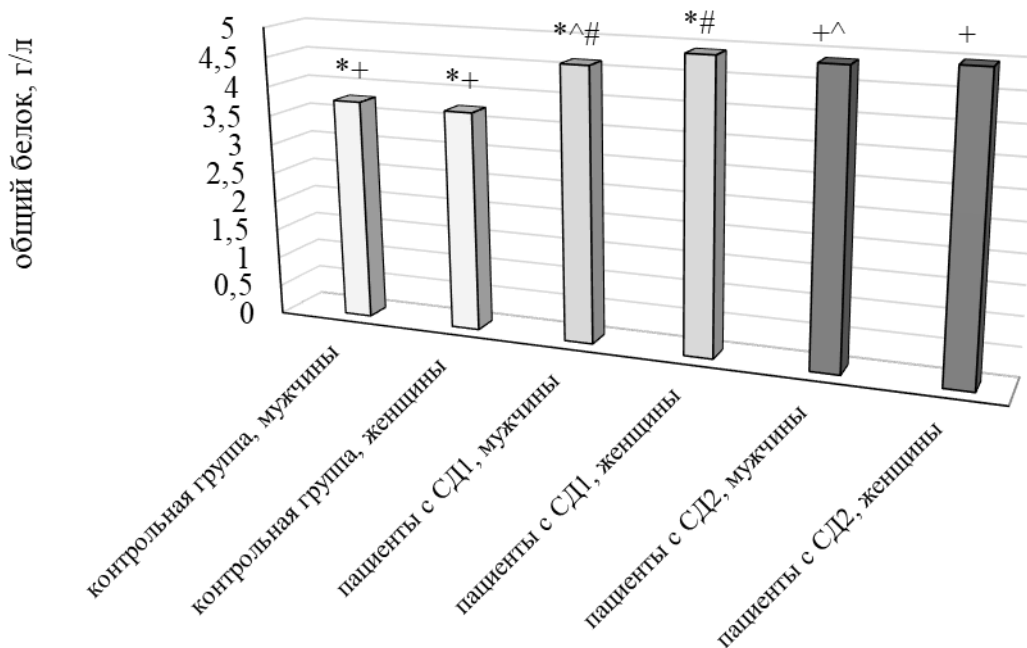


Рисунок 9 – Концентрация общего белка в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

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

Наблюдаемое повышение концентрации общего белка у пациентов с сахарным диабетом в слюне может быть обусловлено развитием гипосаливации [256]. Кроме того, увеличение проницаемости базальной мембраны при СД может вызывать аномальное связывание сывороточного белка с базальной мембраной слюнных желез и усиленную утечку этих белков через десневую щель [256].

3.4. Концентрация цинка в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

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 [277].

В слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа происходит снижение содержания катионов цинка, что согласуется с литературными данными [169]. В слюне доноров с СД1 происходит уменьшение концентрации в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), а у доноров с СД2 – в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (Рисунок 10). Уменьшение концентрации катионов цинка связано со снижением метаболической активности слюнных желёз, нарушением работы гематосаливарного барьера и гликозилированием макромолекулярных белковых структур, что может привести к увеличению производства гидроксильных радикалов и активации окислительного стресса [292]. Снижение концентрации

цинка может приводить к ингибированию выработки металлотионеина и уменьшению степени конкуренции как с железом, так и с медью за связывание с клеточной мембраной, что увеличивает производство АФК.

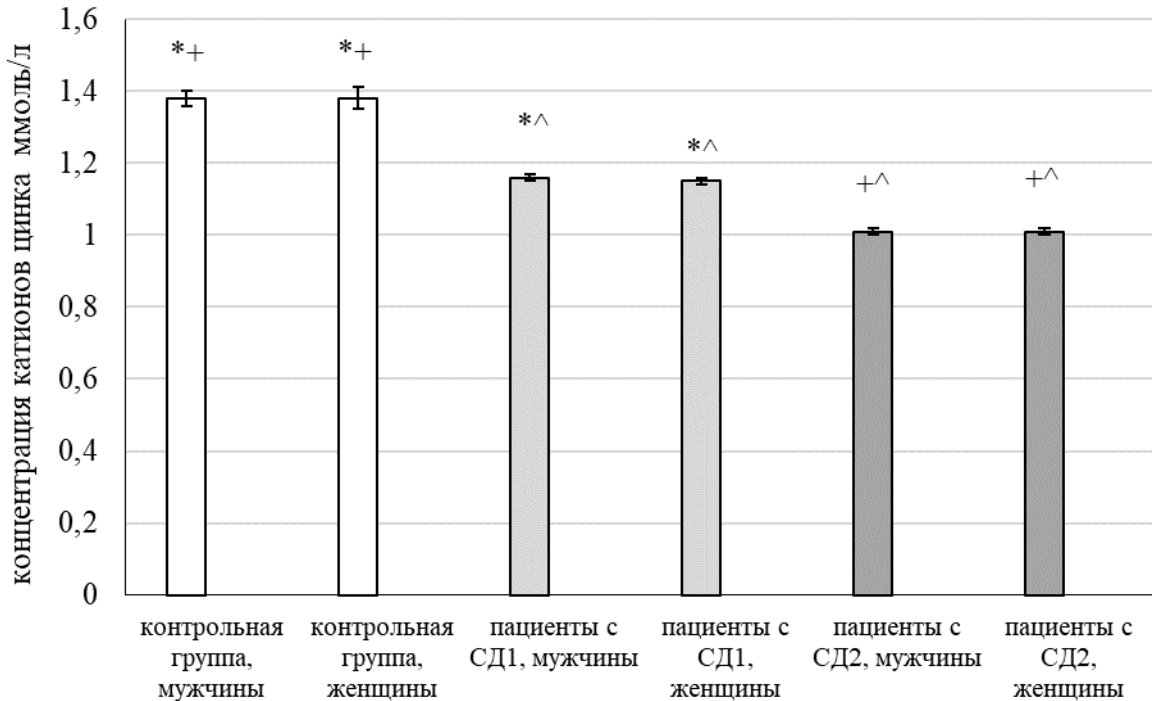


Рисунок 10 – Концентрация катионов цинка в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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 ($p \leq 0,05$)

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

Сахарный диабет 1 и 2 типа относится к заболеваниям, сопряжённым с интенсивной гипергенерацией активных форм кислорода. Наблюдается накопление конечных продуктов гликирования, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной генерации свободных радикалов, вызывающих повреждение белков, нуклеиновых кислот и липидов. Молекулы ДНК, могут быть подвержены

прямому повреждению под действием различных веществ. Наибольшее действие оказывают гидроксил-радикалы, в меньшей степени - кислородные супероксид-анионы. Гидроксильный радикал способен напрямую взаимодействовать с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, а также с остатками сахаров (дезоксирибозой и рибозой). Супероксид-анион действует более избирательно и в основном взаимодействует с гуаниновыми основаниями. В результате образуются различные оксо-производные, а конечным продуктом окисления этих оснований является 7,8-дигидро-8-гидроксигуанозин [35].

Показатель окислительной деструкции ДНК-8-ОНдГ характеризовался более высокими значениями в обеих группах. Так, в экспериментальной группе больных с СД1 наибольшие значения у мужчин: в 2,7 раза ($p \leq 0,05$), а у женщин в 2,6 раза ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы. Также, было установлено увеличение содержания 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне больных сахарным диабетом 2 типа: в 2,9 раза ($p \leq 0,05$) у мужчин и в 3,0 раза ($p \leq 0,05$) у женщин по сравнению со здоровыми донорами (Рисунок 15). Более высокий уровень 8-ОНдГ в крови пациентов с СД2 может служить маркером неблагоприятного течения заболевания и наличием тяжелых сопутствующих патологических состояний.

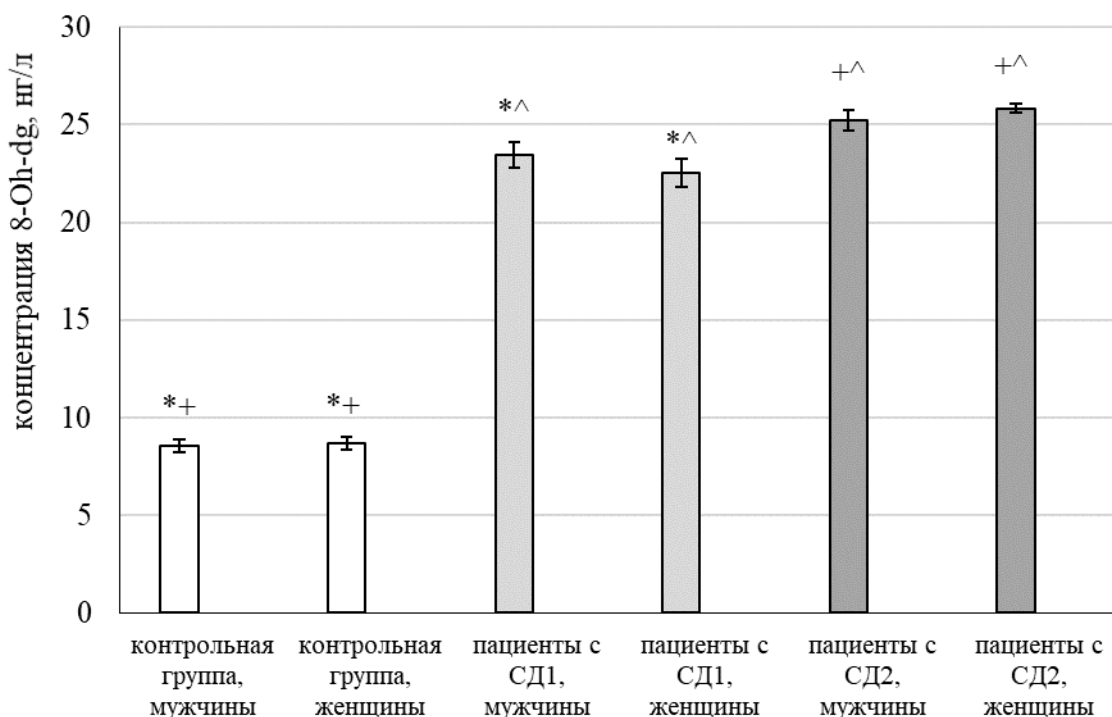


Рисунок 15 – Концентрация 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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 ($p \leq 0,05$)

3.6. Свободнорадикальные процессы и функционирование антиоксидантной системы в слюне в норме и при патологии

При сахарном диабете из-за гипергликемии, гиперлипидемии, ишемии и гипоксии тканей происходит аутоокисление глюкозы. Это приводит к образованию большого количества реактивных оксидантов и развитию окислительного стресса. ОС включает в себя такие процессы, как перекисное окисление липидов, деструкция мембраносвязанных ферментных систем, свободнорадикальное окисление белков и ДНК.

Для организма больных сахарным диабетом 1 и 2 типа характерно увеличение производства свободных радикалов и нарушение антиоксидантных защитных механизмов, возникновение патологических изменений со стороны практически всех систем органов [39].

Выраженность окислительного стресса в группах здоровых и больных СД доноров определяли по параметрам биохемилюминисценции, уровню диеновых конъюгатов и 8-ОН-дезоксигуанозина в слюне. Состояние АОС в контрольной и экспериментальных группах оценивали по активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза и каталаза).

3.6.1. Параметры биохемилюминисценции слюны в норме и при патологии

Параметры кривой биофлюоресценции (светосумма флуоресценции, интенсивность вспышки, величина тангенса угла наклона кинетической кривой) слюны участников экспериментальных групп (СД1 и СД2) выше, чем контрольной группы, что подтверждает развитие окислительного стресса вследствие гипергликемии. Самые высокие значения I_{max} характерны для пациентов с СД1 ($p \leq 0,05$). Показания S в контрольной группе ниже, чем в экспериментальных группах ($p \leq 0,05$) (Таблица 2). Наибольшие значения величины $tg\alpha_2$ в группе больных СД1 свидетельствуют о компенсаторной активации антиоксидантной системы при развитии данной патологии ($p \leq 0,05$) (Таблица 2). В каждой группе были выявлены половые различия по всем показателям. Например, у мужчин во всех трёх группах значение $tg\alpha_2$ оказалось выше ($p \leq 0,05$). Также у здоровых и больных мужчин сахарным диабетом 2 типа интенсивность S статистически выше, чем у женщин. Значения I_{max} слюны имеют половые различия: показатели интенсивность вспышки у мужчин выше в контрольной группе и в группе больных СД2, а в группе с СД1 значения I_{max} у женщин выше, чем у мужчин ($p \leq 0,05$). Эти различия могут быть объяснены тем, что эстрогены 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. Протективное действие эстрогенов обычно наблюдается в период половой зрелости, от завершения подросткового возраста до наступления менопаузы. В это время у женщин в крови присутствуют относительно высокие уровни эстрогенов.

Таблица 2 – Показатели биофлюоресценции слюны в норме и при патологии (СД1 и СД2), ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с СД1	Пациенты с СД2
------------	--------------------	----------------	----------------

	подгруппа 1 - мужчины, n=20	подгруппа 2 – женщины, n=20	подгруппа 1 - мужчины, n=20	подгруппа 2 – женщины, n=20	подгруппа 1 - мужчины, n=20	подгруппа 2 – женщины, n=20
Imax (бхл), 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 (бхл), 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 (бхл), 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)

3.6.2. Содержание диеновых конъюгатов в слюне доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2

При развитии гипергликемии в организме образуется большое количество активных форм кислорода. Это, в свою очередь, приводит к увеличению количества продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Избыток продуктов ПОЛ способствует развитию и прогрессированию осложнений сахарного диабета 1 и 2 типа. При СД некоторые первичные продукты ПОЛ могут быть обнаружены в слюне [115].

В слюне доноров с СД1 выявлено увеличение концентрации ДК по сравнению с контрольной группой, как у мужчин, так и у женщин (p≤0,05). Значения содержания диеновых конъюгатов в слюне больных мужчин СД1 и СД2 статистически не отличались (p>0,05) (Рисунок 11). Определены половые различия в содержании ДК, наиболее высокие значения были характерны для женщин с СД1 и СД2. Известно, что эстрогены подавляют процесс перекисного окисления липидов, что помогает предотвратить образование свободных

радикалов [54, 58]. В период постменопаузы уровень маркеров окислительного стресса значительно повышается, что делает этот период временем оксидативного стресса — массивного образования свободных радикалов [98].

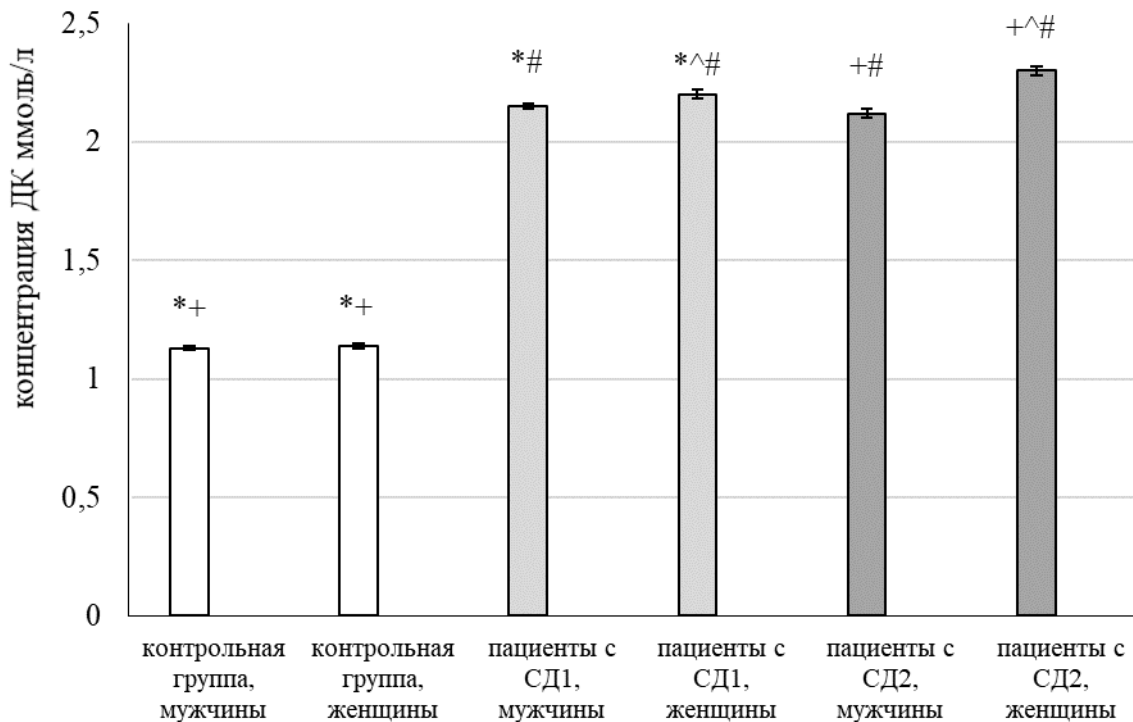


Рисунок 11 – Концентрация диеновых конъюгатов в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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

+ - 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 ($p \leq 0,05$)

3.6.3. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в слюне доноров обследуемых групп в норме и при патологии

Длительное повышение концентрации глюкозы при гипергликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа оказывает повреждающее воздействие на капилляры ротовой полости, что приводит к изменениям биохимического состава слюны и

сопровождается активацией свободнорадикального окисления [20]. В ходе исследования проведен анализ активностей СОД и КАТ в слюне у здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом.

По имеющимся в литературе данным в слюне обнаружены свободные радикалы [40], возникновение которых происходит ферментативным путем в пероксидазных реакциях разной субстратной специфичности и в процессах антибактериальной защиты [138]. Кроме того, источником свободных радикалов могут быть продукты питания [118].

Установлено, что слюна обладает антиоксидантными свойствами. Она способна снижать хемилюминесценцию стандартной системы и содержит антиоксидантные ферменты, ингибирующие свободнорадикальное окисление [9, 116, 106]. Супероксиддисмутаза и каталаза – это антиоксидантные ферменты, которые защищают организм человека от токсичных кислородных радикалов, постоянно образующихся в нашем организме.

В ходе исследования было установлено снижение активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы и каталазы, у доноров с СД1 и СД2 по сравнению с практически здоровыми людьми, что, по-видимому, обусловлено увеличением концентрации глюкозы и неферментативным гликозилированием белковых молекул в организме больных сахарным диабетом [229]. Также наблюдаемые изменения активности ферментов, обусловлены истощением компонентов антиоксидантной системы на фоне длительно протекающей патологии. Особенно низкие активности данных ферментов характерны для больных сахарным диабетом 2 типа ($p \leq 0,05$) (Рисунки 12 и 13), что согласуется с данными ряда исследований [90, 106, 265]. Были выявлены половые отличия активности каталазы у больных СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$), наименьшие значения характерны для женщин, что может быть связано с нарушением метаболизма эстрогенов [174, 216] ($p < 0,05$) (Рисунок 13). На фоне эстрогеновой недостаточности организм женщины особенно уязвим в отношении действия чрезмерного образования АФК, что ведет к прогрессированию

атерогенеза, артериальной гипертензии, нарушений липидного, углеводного обмена, ожирения и коагуляционного гомеостаза [157, 280].

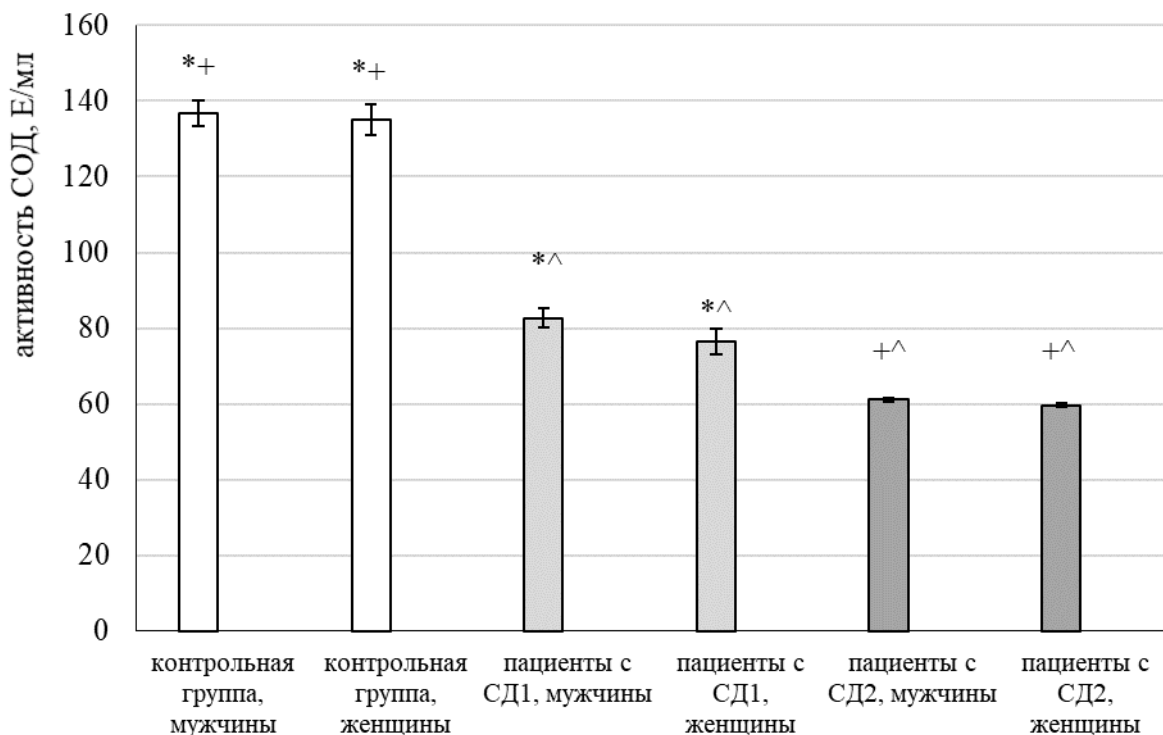


Рисунок 12 – Активность супероксиддисмутазы в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (М±m)

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 ($p \leq 0,05$)

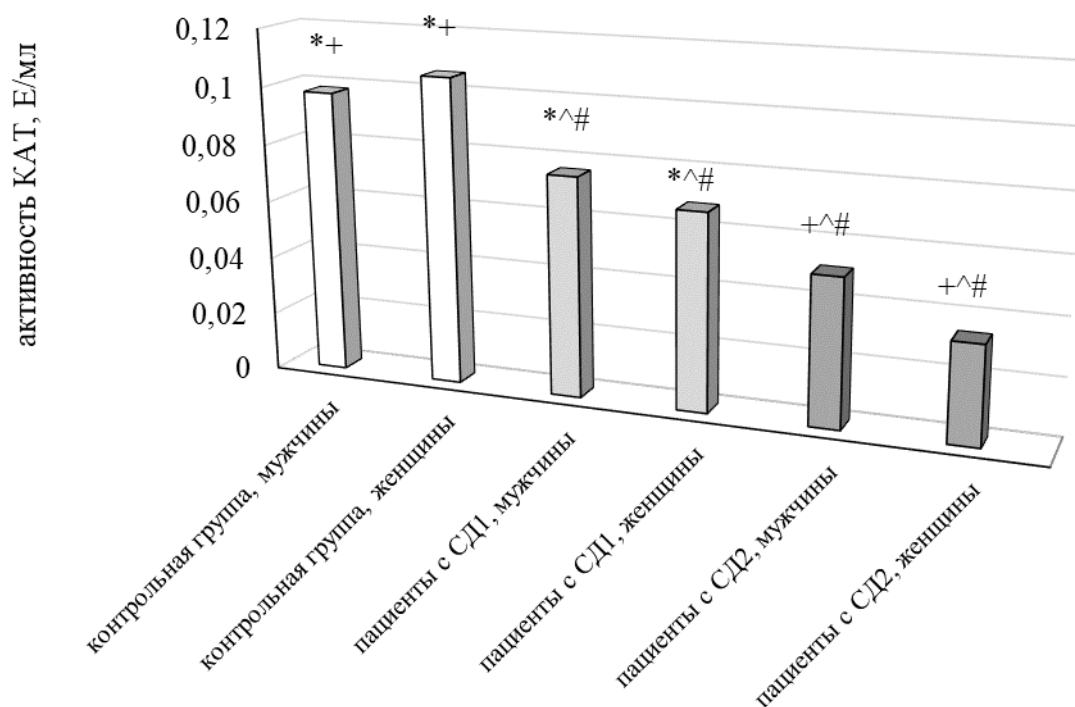


Рисунок 13 – Активность каталазы в слюне в норме и при патологии СД1 и СД2), ($M \pm m$)

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 ($p \leq 0,05$)

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

3.7. Шапероноподобная активность слюны доноров контрольной группы и больных СД1 и СД2

При анализе кинетических кривых агрегации инсулина в присутствии дитиотреитола с добавлением проб слюны была обнаружена шапероноподобная активность (ША) в секретах слюнных желез. Гипергликемия усиливает экспрессию белков теплового шока (Hsp), ответственных за шапероноподобную активность [206]. В слюне больных СД1 и СД2 выявлено повышение ША по сравнению со здоровыми донорами. У больных сахарным диабетом 1 типа ША

увеличивалась в 1,8 ($p \leq 0,05$) у мужчин и в 1,9 раза ($p \leq 0,05$) у женщин (Рисунок 14). Отмечены половые различия между значениями ША у больных сахарным диабетом 2 типа: у мужчин в 1,9 раза ($p \leq 0,05$) и в 2,1 раза у женщин ($p \leq 0,05$) выше контрольных значений. Рост шапероноподобной активности в слюне является приспособительной реакцией на экзогенные и эндогенные повреждающие факторы при сахарном диабете, а также свидетельствует о более выраженной дисфункции митохондрий и эндоплазматического ретикулума [93]. Также следует отметить, что, выявленное повышение ША в слюне, может быть связано с повышенным образованием АФК при окислительном стрессе, возникающем при СД1 и СД2. В ряде исследований показано, что окислительный стресс приводит к окислительной модификации белков-субстратов [127, 271]. Кроме того, окислительный стресс стимулирует шапероноподобную активность путем усиления регуляции белка Hsp [133].

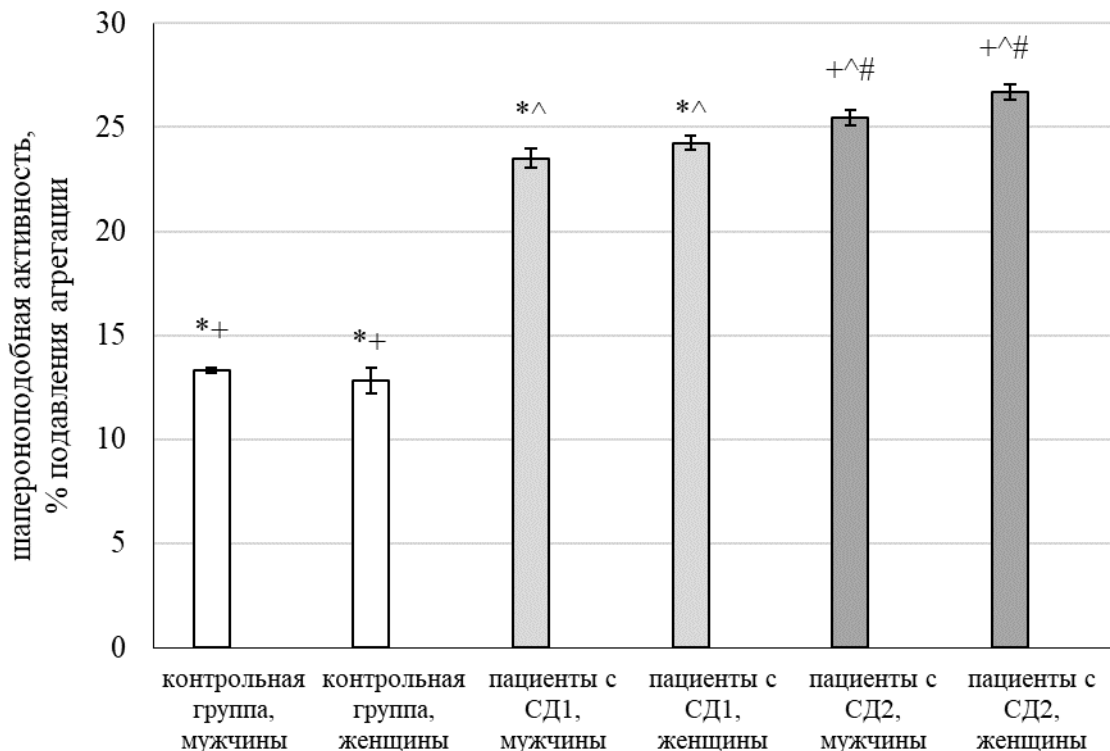


Рисунок 14 – Шапероноподобная активность слюны в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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 ($p \leq 0,05$)

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

У практически здоровых людей в слюне можно обнаружить свободные пуриновые метаболиты. Они разделяются на 6 различных фракций: нуклеозид аденозин (А) и нуклеотиды (аденозинмонофосфат (АМФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ)). Совокупность всех выделяющихся нуклеотидов в каждой пробе слюны принималась за 100 %, произведен расчёт каждой площади элюируемых фракций (%) (Таблица 3).

В образцах слюны больных СД1 и СД2 также наблюдались фракции: А, АМФ, АДФ, ГДФ, АТФ, ГТФ.

Исследование показателей адениловой системы в слюне выявило достоверные отклонения в содержании аденозина. Его содержание в слюне при СД1 и СД2 было повышено по сравнению с контрольной группой, межполовые отличия не наблюдались (Рисунок 16).

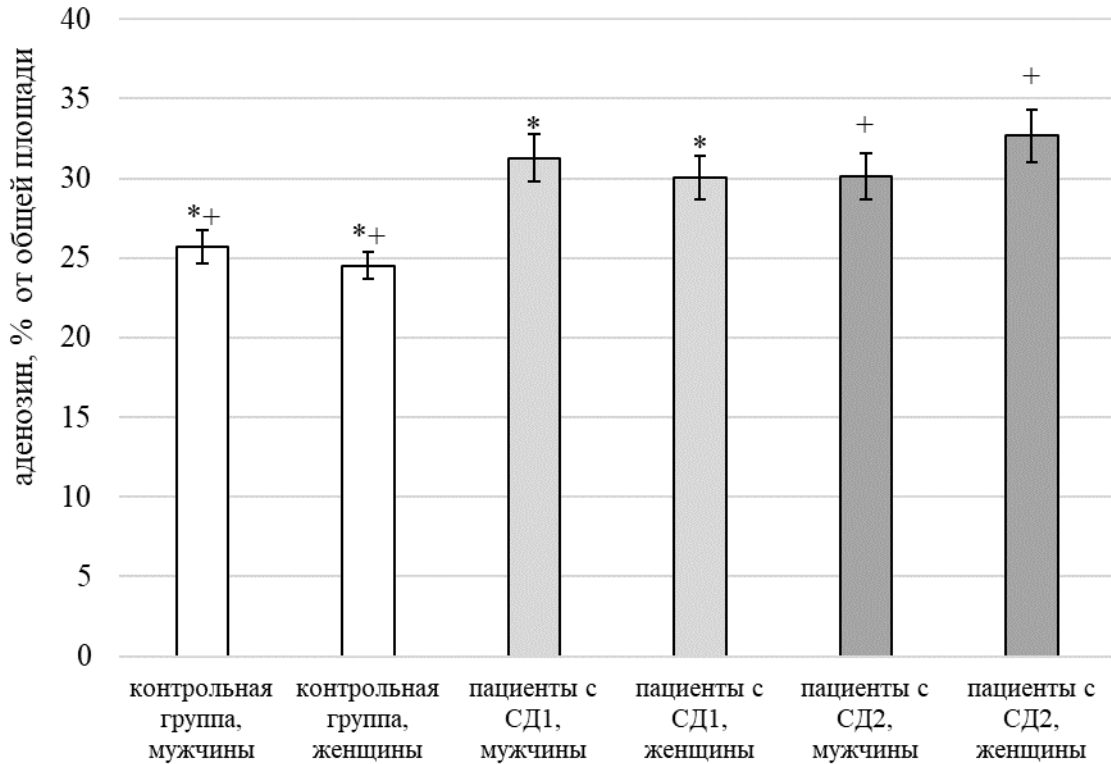


Рисунок 16 – Содержание аденозина в слюне в норме и при патологии (СД1 и СД2), (M±m)

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

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

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 [131]. Известно, что аденозин оказывает свои метаболические эффекты, действуя как сигнальная молекула при развитии ишемии, гипоксии и воспалении [208]. Вероятно, что при сахарном диабете и окислительном стрессе действие аденозина было схожим. В тканях органов 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 высвобождению его во внеклеточное пространство. Стоит отметить, что в исследованиях было показано, что аденозин может предотвращать окислительный стресс путем индукции антиоксидантных систем (глутатионпероксидаза 1) в первичных эндотелиальных клетках человека, в свою очередь окислительный стресс может усиливать генерацию аденозина и передачу сигналов через аденозиновый рецептор [149, 287].

Увеличение концентраций АМФ, наряду со значительным увеличением концентраций аденозина, позволяет предположить, что ускоренный повторный синтез мононуклеотидов является основной причиной увеличения пула мононуклеотидов у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Также при СД происходило уменьшение содержания АДФ и АТФ по сравнению с контрольной группой (Таблица 3). Очевидно, что происходило нарушение энергетического обмена, что приводило к снижению данных нуклеотидов при СД. Известно, что у больных сахарным диабетом вследствие нарушения липидного обмена наблюдаются функциональные и структурные изменения мембранных рецепторов клеток. Данный процесс сопровождается снижением активности мембраносвязанного фермента Na^+ , K^+ -АТФазы и инсулинсвязывающего рецептора. Происходит уменьшение чувствительности клеток к инсулину. По литературным данным известно, что данные реакции сопровождаются снижением уровня аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата при одновременном увеличении концентрации аденозинмонофосфата в крови [266]. Так как АМФ является компонентом пула аденилатов, то в физиологических условиях даже небольшие колебания в уровне АТФ приводят к изменению содержания АМФ.

Было выявлено, что уровень ГДФ и ГТФ при СД1 и СД2 были значительно ниже по сравнению с данными, полученными в контрольной группе. 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 [1]. Известно, что АТФ стимулирует синтез гуаниловых мононуклеотидов, а ГТФ — синтез адениловых мононуклеотидов. Таким образом, две подсистемы метаболизма пуринов поддерживают и усиливают друг друга [279].

Таблица 3 – Содержание нуклеотидов в слюне в норме и при сахарном диабете

Показатели	Контрольная группа		Больные СД 1		Больные СД 2	
	1 подгруппа -мужчины, n=20	2 подгруппа - женщины, n=20	1 подгруппа -мужчины, n=20	2 подгруппа - женщины, n=20	1 подгруппа -мужчины, n=20	2 подгруппа - женщины, n=20
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 ($p \leq 0,05$)

3.9. Корреляционные связи лабораторных параметров в норме и при патологии с показателями свободнорадикального гомеостаза и апоптотических процессов

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. Корреляционный анализ помогает определить, связаны ли наборы данных по величине. Если большие значения одного набора соответствуют большим значениям другого набора, то это указывает на положительную корреляцию. Если же большие значения одного набора связаны с малыми значениями другого набора, то это свидетельствует об отрицательной корреляции. А если данные двух диапазонов не имеют никакой связи, то корреляция близка к нулю. Уровень значимости (p) коэффициента корреляции (r) можно найти в таблице критических значений в зависимости от размера выборки.

Проанализированы корреляционные связи биохимических параметров сыворотки крови: концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего белка, общего холестерина, триглицеридов (Таблицы 4.1, 4.2).

Таблица 4.1 – Корреляционные связи биохимических показателей сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа

показатель	корреляционные связи мужчины	корреляционные связи женщины
	Положительные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи
Глюкоза	НbA1C ($r=+0,987$, $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,902$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,968$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,919$, $p\leq 0,001$)	НbA1C ($r=+0,996$, $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,957$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,965$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,869$, $p\leq 0,001$)
НbA1C	ОХ ($r=+0,896$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,968$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,893$, $p\leq 0,001$)	ОХ ($r=+0,951$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,954$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,873$, $p\leq 0,001$)
Общий белок	ОХ ($r=+0,808$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,894$, $p\leq 0,001$)	ОХ ($r=+0,896$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,813$, $p\leq 0,001$)
ОХ	ТГ ($r=+0,899$, $p\leq 0,001$)	ТГ ($r=+0,936$, $p\leq 0,001$)

Таблица 4.2 – Корреляционные связи биохимических показателей сыворотки крови у больных сахарным диабетом 2 типа

показатель	корреляционные связи мужчины	корреляционные связи женщины
	Положительные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи
Глюкоза	НbA1C ($r=+0,957$, $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,797$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,845$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,788$, $p\leq 0,001$)	НbA1C ($r=+0,998$, $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,925$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,830$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,867$, $p\leq 0,001$)
НbA1C	ОХ ($r=+0,790$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,905$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,720$, $p\leq 0,001$)	ОХ ($r=+0,920$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,825$, $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,861$, $p\leq 0,001$)
Общий белок	ОХ ($r=+0,647$, $p\leq 0,01$) ТГ ($r=+0,747$, $p\leq 0,001$)	ОХ ($r=+0,759$, $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,756$, $p\leq 0,001$)
ОХ	ТГ ($r=+0,760$, $p\leq 0,001$)	ТГ ($r=+0,839$, $p\leq 0,001$)

Установлены прямые корреляционные связи между биохимическим параметрами сыворотки крови и слюны (Таблицы 5.1 и 5.2). Сильные прямые корреляционные связи наблюдались между содержанием глюкозы в сыворотке крови и слюне во всех изучаемых группах доноров, особенно выражено при СД1. Идентичная зависимость выявлена по отношению к уровню гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови и глюкозы в слюне у всех обследуемых. Проявлялись умеренные и слабые зависимости между концентрациями общего белка, общего холестерина и триглицеридов.

Таблица 5.1 – Корреляционные связи биохимических показателей слюны и сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
глюкоза слюны	Глюкоза крови ($r=+0,844$;		Глюкоза крови ($r=+0,883$;	

	<p>$p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,859$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,779$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,859$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,766$; $p \leq 0,001$)</p>		<p>$p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,881$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,884$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,841$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,786$; $p \leq 0,001$)</p>	
Общий белок слюны	<p>Глюкоза крови ($r = +0,788$; $p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,807$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,688$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,840$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,740$; $p \leq 0,001$)</p>		<p>Глюкоза крови ($r = +0,923$; $p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,925$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,871$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,867$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,829$; $p \leq 0,001$)</p>	
ОХ слюны	<p>Глюкоза крови ($r = +0,698$; $p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,715$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,688$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,759$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,705$; $p \leq 0,001$)</p>		<p>Глюкоза крови ($r = +0,889$; $p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,882$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,892$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,882$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,849$; $p \leq 0,001$)</p>	
ТГ слюны	<p>Глюкоза крови ($r = +0,643$; $p \leq 0,01$) HbA1C ($r = +0,647$; $p \leq 0,01$) ОХ ($r = +0,678$; $p \leq 0,01$) ТГ ($r = +0,703$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,521$; $p \leq 0,05$)</p>		<p>Глюкоза крови ($r = +0,884$; $p \leq 0,001$) HbA1C ($r = +0,865$; $p \leq 0,001$) ОХ ($r = +0,839$; $p \leq 0,001$) ТГ ($r = +0,926$; $p \leq 0,001$) Общий белок ($r = +0,785$; $p \leq 0,001$)</p>	

Zn слюны		Глюкоза крови ($r=-0,759$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=-$ $0,777$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=-0,718$; $p\leq 0,001$) ТГ ($r=-0,787$; $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=-0,696$; $p\leq 0,001$)		Глюкоза крови ($r=-0,818$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=-0,814$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=-0,824$; $p\leq 0,001$) ТГ ($r=-0,801$; $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=-0,814$; $p\leq 0,001$)
----------	--	--	--	---

Таблица 5.2 – Корреляционные связи биохимических показателей слюны и сыворотки крови у больных сахарным диабетом 2 типа

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Глюкоза слюны	Глюкоза крови ($r=+0,734$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=+0,733$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,380$; $p\leq 0,1$) ТГ ($r=+0,691$; $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,678$; $p\leq 0,01$)		Глюкоза крови ($r=+0,848$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=+0,846$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,855$; $p\leq 0,001$) ТГ ($r=+0,857$; $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,681$; $p\leq 0,001$)	
Общий белок слюны	Глюкоза крови ($r=+0,843$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=+0,763$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,523$; $p\leq 0,05$) ТГ ($r=+0,748$; $p\leq 0,001$) Общий белок ($r=+0,845$; $p\leq 0,001$)		Глюкоза крови ($r=+0,768$; $p\leq 0,001$) HbA1C ($r=+0,768$; $p\leq 0,001$) ОХ ($r=+0,665$; $p\leq 0,01$) ТГ ($r=+0,624$; $p\leq 0,01$) Общий белок ($r=+0,663$; $p\leq 0,01$)	
ОХ слюны	Глюкоза крови ($r=+0,845$;		Глюкоза крови ($r=+0,810$;	

	$p \leq 0,001$ HbA1C $(r=+0,808;$ $p \leq 0,001)$ ОХ $(r=+0,550;$ $p \leq 0,05)$ ТГ $(r=+0,741;$ $p \leq 0,001)$ Общий белок $(r=+0,635;$ $p \leq 0,01)$		$p \leq 0,001$ HbA1C $(r=+0,802;$ $p \leq 0,001)$ ОХ $(r=+0,831;$ $p \leq 0,001)$ ТГ $(r=+0,743;$ $p \leq 0,001)$ Общий белок $(r=+0,765;$ $p \leq 0,001)$	
ТГ слюны	Глюкоза крови $(r=+0,853;$ $p \leq 0,001)$ HbA1C $(r=+0,785;$ $p \leq 0,001)$ ОХ $(r=+0,639;$ $p \leq 0,01)$ ТГ $(r=+0,733;$ $p \leq 0,001)$ Общий белок $(r=+0,815;$ $p \leq 0,001)$		Глюкоза крови $(r=+0,715;$ $p \leq 0,001)$ HbA1C $(r=+0,714;$ $p \leq 0,001)$ ОХ $(r=+0,731;$ $p \leq 0,001)$ ТГ $(r=+0,826;$ $p \leq 0,001)$ Общий белок $(r=+0,585;$ $p \leq 0,01)$	
Zn слюны		Глюкоза крови $(r=-0,661;$ $p \leq 0,01)$ HbA1C $(r=-$ $0,668; p \leq 0,01)$ ОХ $(r=-0,377;$ $p > 0,1)$ ТГ $(r=-0,701;$ $p \leq 0,001)$ Общий белок $(r=-0,705;$ $p \leq 0,001)$		Глюкоза крови $(r=-$ $0,401; p \leq 0,1)$ HbA1C $(r=-0,411;$ $p \leq 0,1)$ ОХ $(r=-0,361;$ $p > 0,1)$ ТГ $(r=-0,420;$ $p \leq 0,1)$ Общий белок $(r=-0,272; p > 0,1)$

Осуществлено изучение взаимосвязи между биохимическими показателями слюны: концентрация глюкозы, общего белка, цинка, общего холестерина, триглицеридов, пуриновых метаболитов, показателей свободнорадикального окисления (диеновые конъюгаты, интенсивность вспышки хемилюминесценции, светосумма хемилюминесценции, величина тангенса угла падения кинетической кривой), ферментов антиоксидантной системы (каталаза, супероксиддисмутаза) и

показателей апоптотических процессов (шапероноподобная активность, 8-ОН-дезоксигуанозин) (Таблицы 6.1 и 6.2).

Таблица 6.1 – Корреляционные связи биохимических показателей слюны у больных сахарным диабетом 1 типа

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Связь между биохимическими параметрами слюны				
Глюкоза	ОХ (r=+0,803; p≤0,001) ТГ (r=+0,829; p≤0,001) Общий белок слюна (r=+0,933; p≤0,001) ДК (r=+0,831; p≤0,001) ША (r=+0,869; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,877; p≤0,001) Imax (r=+0,854; p≤0,001) S (r=+0,905; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,879; p≤0,001)	КАТ (r=-0,890; p≤0,001) СОД (r=-0,904; p≤0,001) Zn (r=-0,900; p≤0,001)	ОХ (r=+0,788; p≤0,001) ТГ (r=+0,797; p≤0,001) Общий белок слюна (r=+0,811; p≤0,001) ДК (r=+0,866; p≤0,001) ША (r=+0,781; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,670; p≤0,01) Imax (r=+0,772; p≤0,001) S (r=+0,676; p≤0,01) tga ₂ (r=+0,831; p≤0,001)	КАТ (r=-0,882; p≤0,001) СОД (r=-0,835; p≤0,001) Zn (r=-0,771; p≤0,001)
Общий белок	ОХ (r=+0,775; p≤0,001) ТГ (r=+0,725; p≤0,001) ДК (r=+0,799; p≤0,001) ША (r=+0,851; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,843; p≤0,001) Imax (r=+0,767; p≤0,001) S (r=+0,825; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,796; p≤0,001)	КАТ (r=-0,862; p≤0,001) СОД (r=-0,871; p≤0,001) Zn (r=-0,825; p≤0,001)	ОХ (r=+0,917; p≤0,001) ТГ (r=+0,828; p≤0,001) ДК (r=+0,947; p≤0,001) ША (r=+0,869; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,807; p≤0,001) Imax (r=+0,885; p≤0,001) S (r=+0,868; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,927; p≤0,001)	КАТ (r=-0,890; p≤0,001) СОД (r=-0,939; p≤0,001) Zn (r=-0,904; p≤0,001)

			p≤0,001)	
ОХ	ТГ (r=+0,820; p≤0,001) ДК (r=+0,771; p≤0,001) ША (r=+0,795 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,782 p≤0,001) Imax (r=+0,724; p≤0,001) S (r=+0,848; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,769; p≤0,001)	КАТ (r=-0,642; p≤0,01) СОД (r=-0,829; p≤0,001) Zn (r=-0,751; p≤0,001)	ТГ (r=+0,892; p≤0,001) ДК (r=+0,934; p≤0,001) ША (r=+0,919 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,840 p≤0,001) Imax (r=+0,919; p≤0,001) S (r=+0,872; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,953; p≤0,001)	КАТ (r=-0,857; p≤0,001) СОД (r=-0,921; p≤0,001) Zn (r=-0,895; p≤0,001)
ТГ	ДК (r=+0,824; p≤0,001) ША (r=+0,817 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,847 p≤0,001) Imax (r=+0,768; p≤0,001) S (r=+0,819; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,720; p≤0,001)	КАТ(r=-0,614; p≤0,01) СОД (r=-0,794; p≤0,001) Цинк (r=-0,790; p≤0,001)	ДК (r=+0,917; p≤0,001) ША (r=+0,825 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,851 p≤0,001) Imax (r=+0,844; p≤0,001) S (r=+0,740; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,906; p≤0,001)	КАТ(r=-0,826; p≤0,001) СОД (r=-0,859; p≤0,001) Цинк (r=-0,792; p≤0,001)
Zn	КАТ (r=+0,838; p≤0,001) СОД (r=+0,942; p≤0,001)	ША (r=-0,868; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,898 p≤0,001) Imax (r=-0,906; p≤0,001) S (r=-0,921; p≤0,001) tga ₂ (r=-0,906; p≤0,001) ДК (r=-0,835; p≤0,001)	КАТ (r=+0,853; p≤0,001) СОД (r=+0,929; p≤0,001)	ША (r=-0,818; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,861 p≤0,001) Imax (r=-0,857; p≤0,001) S (r=-0,770; p≤0,001) tga ₂ (r=-0,831; p≤0,001) ДК (r=-0,850; p≤0,001)
Связь между показателями свободнорадикальных процессов в слюне				
ДК	Imax (r=+0,801; p≤0,001) S (r=+0,812; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,828; p≤0,001)		Imax (r=+0,895; p≤0,001) S (r=+0,840; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,977; p≤0,001)	

Imax	S (r=+0,906; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,895; p≤0,001)		S (r=+0,920; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,879; p≤0,001)	
S	tga ₂ (r=+0,937; p≤0,001)		tga ₂ (r=+0,835; p≤0,001)	
Связь между ферментами антиоксидантной системы в слюне				
КАТ	СОД (r=+0,828; p≤0,001)		СОД (r=+0,912; p≤0,001)	
Связь между параметрами апоптотических процессов в слюне				
ША	8-ОН-dg (r=+0,955 p≤0,001)		8-ОН-dg (r=+0,786 p≤0,001)	
Связь между показателями свободнорадикальных и апоптотических процессов в слюне				
ДК	ША (r=+0,742 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,796 p≤0,001)	КАТ(r=-0,671; p≤0,01) СОД (r=-0,872; p≤0,001)	ША (r=+0,871 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,845 p≤0,001)	КАТ(r=-0,880; p≤0,001) СОД (r=-0,929; p≤0,001)
Imax	ША (r=+0,836 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,867 p≤0,001)	СОД (r=-0,919; p≤0,001) КАТ(r=-0,823; p≤0,001)	ША (r=+0,881 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,871 p≤0,001)	СОД (r=-0,949; p≤0,001) КАТ (r=-0,882; p≤0,001)
S	ША (r=+0,841 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,869 p≤0,001)	СОД (r=-0,918; p≤0,001) КАТ(r=-0,807; p≤0,001)	ША (r=+0,856 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,742 p≤0,001)	СОД (r=-0,848; p≤0,001) КАТ (r=-0,844; p≤0,001)
tga ₂	ША (r=+0,815 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,811 p≤0,001)	СОД (r=-0,902; p≤0,001) КАТ(r=-0,863; p≤0,001)	ША (r=+0,891 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,810 p≤0,001)	СОД (r=-0,896; p≤0,001) КАТ (r=-0,854; p≤0,001)
КАТ		ША (r=-0,848 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,809 p≤0,001)		ША (r=-0,886 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,891 p≤0,001)
СОД		ША (r=-0,877 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,905 p≤0,001)		ША (r=-0,901 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,901 p≤0,001)

Таблица 6.2 – Корреляционные связи биохимических показателей слюны у больных сахарным диабетом 2 типа

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Связь между биохимическими параметрами слюны				
Глюкоза	ОХ (r=+0,745; p≤0,001) ТГ (r=+0,787; p≤0,001) Общий белок слюна (r=+0,756; p≤0,001) ДК (r=+0,758; p≤0,001) ША (r=+0,885; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,798; p≤0,001) Imax (r=+0,758; p≤0,001) S (r=+0,775; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,748; p≤0,001)	КАТ (r=-0,714; p≤0,001) СОД (r=-0,830; p≤0,001) Zn (r=-0,768; p≤0,001)	ОХ (r=+0,897; p≤0,001) ТГ(r=+0,895; p≤0,001) Общий белок слюна (r=+0,826; p≤0,001) ДК (r=+0,678; p≤0,01) ША (r=+0,759; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,821; p≤0,001) Imax (r=+0,821; p≤0,001) S (r=+0,903; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,842; p≤0,001)	КАТ (r=-0,748; p≤0,001) СОД (r=-0,604; p≤0,01) Zn (r=-0,646; p≤0,01)
Общий белок	ОХ (r=+0,820; p≤0,001) ТГ (r=+0,819 p≤0,001) ДК (r=+0,759 p≤0,001) ША (r=+0,616 p≤0,01) 8-ОН-dg (r=+0,824 p≤0,001) Imax (r=+0,766; p≤0,001) S (r=+0,803; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,827; p≤0,001)	КАТ (r=-0,766; p≤0,001) СОД (r=-0,798; p≤0,001) Zn (r=-0,811; p≤0,001)	ОХ (r=+0,809; p≤0,001) ТГ (r=+0,726 p≤0,001) ДК (r=+0,726 p≤0,001) ША (r=+0,680 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,710 p≤0,001) Imax (r=+0,766; p≤0,001) S (r=+0,779; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,771; p≤0,001)	КАТ (r=-0,691; p≤0,001) СОД (r=-0,651; p≤0,01) Zn (r=-0,749; p≤0,001)
ОХ	ТГ (r=+0,957; p≤0,001)	КАТ (r=-0,838; p≤0,001)	ТГ (r=+0,998; p≤0,001)	КАТ (r=-0,782; p≤0,001)

	ДК (r=+0,791; p≤0,001) ША (r=+0,657; p≤0,01) 8-ОН-dg (r=+0,860; p≤0,001) Imax (r=+0,779; p≤0,001) S (r=+0,751; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,823; p≤0,001)	СОД (r=-0,841; p≤0,001) Zn (r=-0,740; p≤0,001)	ДК (r=+0,660; p≤0,01) ША (r=+0,789; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,820; p≤0,001) Imax (r=+0,782; p≤0,001) S (r=+0,853; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,811; p≤0,001)	СОД (r=-0,559; p≤0,05) Zn (r=-0,587; p≤0,01)
ТГ	ДК (r=+0,776; p≤0,001) ША (r=+0,753; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,775; p≤0,001) Imax (r=+0,768; p≤0,001) S (r=+0,811; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,768; p≤0,001)	КАТ(r=-0,745; p≤0,001) СОД (r=-0,758; p≤0,001) Цинк (r=-0,700; p≤0,001)	ДК (r=+0,773; p≤0,001) ША (r=+0,693; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,753; p≤0,001) Imax (r=+0,693; p≤0,001) S (r=+0,832; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,737; p≤0,001)	КАТ(r=-0,736; p≤0,001) СОД (r=-0,546; p≤0,05) Цинк (r=-0,614; p≤0,01)
Zn	КАТ (r=+0,741; p≤0,001) СОД (r=+0,915; p≤0,001)	ША (r=-0,714; p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,689; p≤0,001) Imax (r=-0,782; p≤0,001) S (r=-0,767; p≤0,001) tga ₂ (r=-0,819; p≤0,001) ДК (r=-0,707; p≤0,001)	КАТ (r=+0,565; p≤0,01) СОД (r=+0,628; p≤0,01)	ША (r=-0,326; p>0,1) 8-ОН-dg (r=-0,358; p>0,1) Imax (r=-0,382; p≤0,1) S (r=-0,576; p≤0,01) tga ₂ (r=-0,424; p≤0,1) ДК (r=-0,518; p≤0,05)
Связь между показателями свободнорадикальных процессов в слюне				
ДК	Imax (r=+0,814; p≤0,001) S (r=+0,745; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,743; p≤0,001)		Imax (r=+0,522; p≤0,05) S (r=+0,602; p≤0,01) tga ₂ (r=+0,544; p≤0,05)	
Imax	S (r=+0,879; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,832; p≤0,001)		S (r=+0,859; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,972; p≤0,001)	

S	tga ₂ (r=+0,921; p≤0,001)		tga ₂ (r=+0,836; p≤0,001)	
Связь между ферментами антиоксидантной системы в слюне				
КАТ	СОД (r=+0,743; p≤0,001)		СОД (r=+0,398; p≤0,1)	
Связь между параметрами апоптотических процессов в слюне				
ША	8-ОН-dg (r=+0,833 p≤0,001)		8-ОН-dg (r=+0,912 p≤0,001)	
Связь между показателями свободнорадикальных и апоптотических процессов в слюне				
ДК	ША (r=+0,748 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,828 p≤0,001)	КАТ (r=-0,778; p≤0,001) СОД (r=-0,733; p≤0,001)	ША (r=+0,492 p≤0,05) 8-ОН-dg (r=+0,549 p≤0,05)	КАТ (r=-0,466; p≤0,05) СОД (r=-0,651; p≤0,01)
Imax	ША (r=+0,741 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,787 p≤0,001)	СОД (r=-0,890; p≤0,001) КАТ (r=-0,665; p≤0,01)	ША (r=+0,920 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,903 p≤0,001)	СОД (r=-0,428; p≤0,1) КАТ (r=-0,598; p≤0,01)
S	ША (r=+0,749 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,823 p≤0,001)	СОД (r=-0,836; p≤0,001) КАТ (r=-0,668; p≤0,01)	ША (r=+0,791 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,751 p≤0,001)	СОД (r=-0,547; p≤0,05) КАТ (r=-0,734; p≤0,001)
tga ₂	ША (r=+0,702 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,799 p≤0,001)	СОД (r=-0,872; p≤0,001) КАТ (r=-0,639; p≤0,01)	ША (r=+0,913 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=+0,921 p≤0,001)	СОД (r=-0,462; p≤0,05) КАТ (r=-0,611; p≤0,01)
КАТ		ША (r=-0,703 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,858 p≤0,001)		ША (r=-0,589 p≤0,01) 8-ОН-dg (r=-0,583 p≤0,01)
СОД		ША (r=-0,776 p≤0,001) 8-ОН-dg (r=-0,776 p≤0,001)		ША (r=-0,498 p≤0,05) 8-ОН-dg (r=-0,498 p≤0,05)

Таблица 7.1 – Корреляционные связи биохимических показателей сыворотки крови и показателями свободнорадикальных процессов в слюне у больных сахарным диабетом 1 типа

показатель	корреляционные связи	корреляционные связи
------------	----------------------	----------------------

	мужчины		женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Глюкоза сыворотки крови	ДК (r=+0,576; p≤0,01) Imax (r=+0,837; p≤0,001) S (r=+0,813; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,758; p≤0,001)	КАТ (r=-0,854; p≤0,001) СОД (r=-0,814; p≤0,001)	ДК (r=+0,977; p≤0,001) Imax (r=+0,873; p≤0,001) S (r=+0,785; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,952; p≤0,001)	КАТ (r=-0,874; p≤0,001) СОД (r=-0,913; p≤0,001)
НbA1C	ДК (r=+0,620; p≤0,01) Imax (r=+0,844; p≤0,001) S (r=+0,808; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,775; p≤0,001)	КАТ (r=-0,874; p≤0,001) СОД (r=-0,819; p≤0,001)	ДК (r=+0,975; p≤0,001) Imax (r=+0,870; p≤0,001) S (r=+0,785; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,949; p≤0,001)	КАТ (r=-0,879; p≤0,001) СОД (r=-0,907; p≤0,001)
Общий белок сыворотки крови	ДК (r=+0,529; p≤0,05) Imax (r=+0,750; p≤0,001) S (r=+0,778; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,769; p≤0,001)	КАТ (r=-0,804; p≤0,001) СОД (r=-0,804; p≤0,001)	ДК (r=+0,880; p≤0,001) Imax (r=+0,811; p≤0,001) S (r=+0,867; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,870; p≤0,001)	КАТ (r=-0,799; p≤0,001) СОД (r=-0,875; p≤0,001)
ОХ сыворотки крови	ДК (r=+0,613; p≤0,01) Imax (r=+0,791; p≤0,001) S (r=+0,770; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,665; p≤0,01)	КАТ (r=-0,696; p≤0,001) СОД (r=-0,779; p≤0,001)	ДК (r=+0,920; p≤0,001) Imax (r=+0,876; p≤0,001) S (r=+0,769; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,906; p≤0,001)	КАТ (r=-0,879; p≤0,001) СОД (r=-0,910; p≤0,001)
ТГ сыворотки крови	ДК (r=+0,673; p≤0,01) Imax (r=+0,864; p≤0,001) S (r=+0,805; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,754; p≤0,001)	КАТ (r=-0,853; p≤0,001) СОД (r=-0,871; p≤0,001)	ДК (r=+0,938; p≤0,001) Imax (r=+0,896; p≤0,001) S (r=+0,772; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,918; p≤0,001)	КАТ (r=-0,872; p≤0,001) СОД (r=-0,896; p≤0,001)

Таблица. 7.2 – Корреляционные связи биохимических показателей сыворотки крови и показателями свободнорадикальных процессов в слюне у больных сахарным диабетом 2 типа

показатель	корреляционные связи	корреляционные связи
------------	----------------------	----------------------

	мужчины		женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Глюкоза сыворотки крови	ДК (r=+0,767; p≤0,001) Imax (r=+0,703; p≤0,001) S (r=+0,762; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,778; p≤0,001)	КАТ (r=-0,823; p≤0,001) СОД (r=-0,741; p≤0,001)	ДК (r=+0,559; p≤0,01) Imax (r=+0,927; p≤0,001) S (r=+0,839; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,934; p≤0,001)	КАТ (r=-0,666; p≤0,01) СОД (r=-0,488; p≤0,05)
НЬА1С	ДК (r=+0,763; p≤0,001) Imax (r=+0,692; p≤0,001) S (r=+0,652; p≤0,01) tga ₂ (r=+0,686; p≤0,001)	КАТ (r=-0,828; p≤0,001) СОД (r=-0,746; p≤0,001)	ДК (r=+0,566; p≤0,01) Imax (r=+0,926; p≤0,001) S (r=+0,841; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,934; p≤0,001)	КАТ (r=-0,668; p≤0,01) СОД (r=-0,490; p≤0,05)
Общий белок сыворотки крови	ДК (r=+0,620; p≤0,01) Imax (r=+0,601; p≤0,01) S (r=+0,694; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,689; p≤0,001)	КАТ (r=-0,719; p≤0,001) СОД (r=-0,690; p≤0,001)	ДК (r=+0,423; p≤0,1) Imax (r=+0,829; p≤0,001) S (r=+0,691; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,822; p≤0,001)	КАТ (r=-0,410; p≤0,1) СОД (r=-0,438; p≤0,1)
ОХ сыворотки крови	ДК (r=+0,442; p≤0,1) Imax (r=+0,368; p>0,1) S (r=+0,505; p≤0,05) tga ₂ (r=+0,488; p≤0,05)	КАТ (r=-0,595; p≤0,01) СОД (r=-0,446; p≤0,05)	ДК (r=+0,512; p≤0,05) Imax (r=+0,847; p≤0,001) S (r=+0,817; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,852; p≤0,001)	КАТ (r=-0,681; p≤0,001) СОД (r=-0,500; p≤0,05)
ТГ сыворотки крови	ДК (r=+0,645; p≤0,01) Imax (r=+0,692; p≤0,001) S (r=+0,618; p≤0,01) tga ₂ (r=+0,664; p≤0,01)	КАТ (r=-0,738; p≤0,001) СОД (r=-0,768; p≤0,001)	ДК (r=+0,622; p≤0,01) Imax (r=+0,800; p≤0,001) S (r=+0,843; p≤0,001) tga ₂ (r=+0,832; p≤0,001)	КАТ (r=-0,510; p≤0,05) СОД (r=-0,508; p≤0,05)

Известно, что при гипергликемии наблюдаются гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, что подтверждается умеренными прямыми связями у здоровых и высоких у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа между

концентрацией глюкозы как в слюне, так и в крови и уровнем триглицеридов и общего холестерина в слюне и сыворотке крови (Таблицы 6.1, 6.2, 7.1 и 7.2).

Гипергликемия приводит к нарушению многих видов обмена в организме и вследствие этого развитию окислительного стресса. Корреляционная зависимость между показателями глюкозы сыворотки крови и слюны и параметрами свободнорадикальных процессов является подтверждением этому, так как развитие окислительного стресса распространяется также и на ротовую полость. Между глюкозой сыворотки крови и активностью ферментов антиоксидантной системы (СОД и КАТ) наблюдались отрицательные корреляционные связи: при СД1 выражены больше у лиц женского пола, а при СД2 у мужского пола (таблицы 7.1 и 7.2). При этом более высокие зависимости между концентрацией глюкозы в слюне и СОД и КАТ при СД1 сильнее выражены у мужчин, а при СД2 для СОД у мужчин, а для КАТ у женщин (таблицы 6.1. и 6.2).

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 (таблицы 7.1 и 7.2). 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 (таблицы 6.1. и 6.2). Также высокие прямые зависимости определены между глюкозой сыворотки крови и 8-ОН-dg у женщин при СД1 и СД2 (таблицы 6.1, 6.2, 7.1 и 7.2).

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 (таблицы 6.1. и 6.2).

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 [49]. 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 [221].

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 (таблицы 6.1, 6.2, 7.1 и 7.2).

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 (таблицы 8.1 и 8.2).

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 (таблицы 8.1 и 8.2).

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 (таблицы 8.1 и 8.2).

Параметры, характеризующие интенсивность свободнорадикального окисления (DK , 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 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 (таблицы 8.1 и 8.2). 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 (таблицы 8.1 и 8.2).

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 (таблицы 8.1 и 8.2).

Таблица 8.1 – Корреляционные связи показателей слюны и крови и содержанием пуриновых метаболитов у доноров с СД1

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Связь биохимических показателей слюны и пуриновыми метаболитами слюны				
Глюкоза слюны	А (r=+0,445; p≤0,01) АМФ (r=+0,850; p≤0,001)	АДФ (r=-0,775; p≤0,001) ГДФ (r=-0,878; p≤0,001) АТФ (r=-0,856; p≤0,001) ГТФ (r=-0,883; p≤0,001)	А (r=+0,676; p≤0,01) АМФ (r=+0,621; p≤0,001)	АДФ (r=-0,723; p≤0,001) ГДФ (r=-0,721; p≤0,001) АТФ (r=-0,728; p≤0,001) ГТФ (r=-0,675; p≤0,001)
Общий белок слюны	А (r=+0,475; p≤0,01) АМФ (r=+0,765; p≤0,001)	АДФ (r=-0,729; p≤0,001) ГДФ (r=-0,831; p≤0,001) АТФ (r=-0,830; p≤0,001)	А (r=+0,470; p≤0,01) АМФ (r=+0,442; p≤0,001)	АДФ (r=-0,530; p≤0,001) ГДФ (r=-0,571; p≤0,001) АТФ (r=-0,485; p≤0,001)

		ГТФ (r=-0,874; p≤0,001)		ГТФ (r=-0,566; p≤0,001)
ОХ слюны	A (r=+0,510; p≤0,01) АМФ (r=+0,708; p≤0,001)	АДФ (r=-0,618; p≤0,001) ГДФ (r=-0,632; p≤0,001) АТФ (r=-0,809; p≤0,001) ГТФ (r=-0,704; p≤0,001)	A (r=+0,381; p≤0,01) АМФ (r=+0,442; p≤0,001)	АДФ (r=-0,468; p≤0,001) ГДФ (r=-0,508; p≤0,001) АТФ (r=-0,468; p≤0,001) ГТФ (r=-0,433; p≤0,001)
ТГ слюны	A (r=+0,568; p≤0,01) АМФ (r=+0,811; p≤0,001)	АДФ (r=-0,692; p≤0,001) ГДФ (r=-0,669; p≤0,001) АТФ (r=-0,801; p≤0,001) ГТФ (r=-0,715; p≤0,001)	A (r=+0,513; p≤0,01) АМФ (r=+0,554; p≤0,001)	АДФ (r=-0,540; p≤0,001) ГДФ (r=-0,627; p≤0,001) АТФ (r=-0,593; p≤0,001) ГТФ (r=-0,582; p≤0,001)
Zn слюны	АДФ (r=+0,734; p≤0,001) ГДФ (r=+0,828; p≤0,001) АТФ (r=+0,821; p≤0,001) ГТФ (r=+0,777; p≤0,001)	A (r=-0,484; p≤0,01) АМФ (r=-0,715; p≤0,001)	АДФ (r=+0,536; p≤0,001) ГДФ (r=+0,542; p≤0,001) АТФ (r=+0,501; p≤0,001) ГТФ (r=+0,504; p≤0,001)	A (r=-0,449; p≤0,01) АМФ (r=-0,483; p≤0,001)
Связь биохимических показателей крови и пуриновыми метаболитами слюны				
Глюкоза сыворотки крови	A (r=+0,217; p≤0,01) АМФ (r=+0,639; p≤0,001)	АДФ (r=-0,574; p≤0,001) ГДФ (r=-0,751; p≤0,001) АТФ (r=-0,712; p≤0,001) ГТФ (r=-0,731; p≤0,001)	A (r=+0,498; p≤0,01) АМФ (r=+0,479; p≤0,001)	АДФ (r=-0,553; p≤0,001) ГДФ (r=-0,558; p≤0,001) АТФ (r=-0,559; p≤0,001) ГТФ (r=-0,616; p≤0,001)
НbA1C	A (r=+0,231; p≤0,01) АМФ (r=+0,652; p≤0,001)	АДФ (r=-0,608; p≤0,001) ГДФ (r=-0,755; p≤0,001) АТФ (r=-0,726; p≤0,001) ГТФ (r=-0,731; p≤0,001)	A (r=+0,484; p≤0,01) АМФ (r=+0,463; p≤0,001)	АДФ (r=-0,555; p≤0,001) ГДФ (r=-0,546; p≤0,001) АТФ (r=-0,551; p≤0,001) ГТФ (r=-0,610; p≤0,001)

Общий белок сыворотки крови	A (r=+0,150; p≤0,01) AMФ (r=+0,521; p≤0,001)	АДФ (r=-0,481; p≤0,001) ГДФ (r=-0,727; p≤0,001) АТФ (r=-0,707; p≤0,001) ГТФ (r=-0,710; p≤0,001)	A (r=+0,419; p≤0,01) AMФ (r=+0,476; p≤0,001)	АДФ (r=-0,591; p≤0,001) ГДФ (r=-0,566; p≤0,001) АТФ (r=-0,513; p≤0,001) ГТФ (r=-0,577; p≤0,001)
ОХ сыворотки крови	A (r=+0,265; p≤0,01) AMФ (r=+0,671; p≤0,001)	АДФ (r=-0,460; p≤0,001) ГДФ (r=-0,646; p≤0,001) АТФ (r=-0,715; p≤0,001) ГТФ (r=-0,656; p≤0,001)	A (r=+0,433; p≤0,01) AMФ (r=+0,487; p≤0,001)	АДФ (r=-0,559; p≤0,001) ГДФ (r=-0,559; p≤0,001) АТФ (r=-0,536; p≤0,001) ГТФ (r=-0,544; p≤0,001)
ТГ сыворотки крови	A (r=+0,327; p≤0,01) AMФ (r=+0,647; p≤0,001)	АДФ (r=-0,585; p≤0,001) ГДФ (r=-0,762; p≤0,001) АТФ (r=-0,792; p≤0,001) ГТФ (r=-0,744; p≤0,001)	A (r=+0,435; p≤0,01) AMФ (r=+0,506; p≤0,001)	АДФ (r=-0,516; p≤0,001) ГДФ (r=-0,530; p≤0,001) АТФ (r=-0,542; p≤0,001) ГТФ (r=-0,525; p≤0,001)
Связь показателей свободнорадикальных процессов и пуриновыми метаболитами в слюне				
ДК слюны	A (r=+0,595; p≤0,01) AMФ (r=+0,729; p≤0,001)	АДФ (r=-0,604; p≤0,001) ГДФ (r=-0,732; p≤0,001) АТФ (r=-0,844; p≤0,001) ГТФ (r=-0,784; p≤0,001)	A (r=+0,510; p≤0,01) AMФ (r=+0,495; p≤0,001)	АДФ (r=-0,555; p≤0,001) ГДФ (r=-0,581; p≤0,001) АТФ (r=-0,545; p≤0,001) ГТФ (r=-0,613; p≤0,001)
Imax	A (r=+0,459; p≤0,01) AMФ (r=+0,674; p≤0,001)	АДФ (r=-0,599; p≤0,001) ГДФ (r=-0,798; p≤0,001) АТФ (r=-0,791; p≤0,001) ГТФ (r=-0,736; p≤0,001)	A (r=+0,430; p≤0,01) AMФ (r=+0,594; p≤0,001)	АДФ (r=-0,553; p≤0,001) ГДФ (r=-0,500; p≤0,001) АТФ (r=-0,484; p≤0,001) ГТФ (r=-0,459; p≤0,001)
S	A (r=+0,488; p≤0,01) AMФ (r=+0,761; p≤0,001)	АДФ (r=-0,485; p≤0,001) ГДФ (r=-0,797; p≤0,001) АТФ (r=-0,787; p≤0,001) ГТФ (r=-0,822; p≤0,001)	A (r=+0,334; p≤0,01) AMФ (r=+0,442; p≤0,001)	АДФ (r=-0,398; p≤0,001) ГДФ (r=-0,392; p≤0,001) АТФ (r=-0,302; p≤0,001) ГТФ (r=-0,356; p≤0,001)

		$p \leq 0,001$)		$p \leq 0,001$)
tga2	A ($r=+0,412$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,651$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,678$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,799$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,767$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,776$; $p \leq 0,001$)	A ($r=+0,436$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,407$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,491$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,514$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,476$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,528$; $p \leq 0,001$)
Связь показателей апоптотических процессов и пуриновыми метаболитами в слюне				
ША	A ($r=+0,398$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,727$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,781$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,747$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,841$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,734$; $p \leq 0,001$)	A ($r=+0,333$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,464$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,521$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,536$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,461$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,426$; $p \leq 0,001$)
8-OH-dg	A ($r=+0,486$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,754$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,732$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,758$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,851$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,764$; $p \leq 0,001$)	A ($r=+0,477$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=+0,574$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=-0,599$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=-0,552$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=-0,554$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=-0,601$; $p \leq 0,001$)
Связь ферментов антиоксидантной системы и пуриновыми метаболитами слюны				
КАТ	АДФ ($r=+0,651$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=+0,829$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=+0,715$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=+0,766$; $p \leq 0,001$)	A ($r=-0,323$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=-0,610$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=+0,668$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=+0,631$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=+0,600$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=+0,608$; $p \leq 0,001$)	A ($r=-0,518$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=-0,554$; $p \leq 0,001$)
СОД	АДФ ($r=+0,648$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=+0,870$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=+0,927$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=+0,851$; $p \leq 0,001$)	A ($r=-0,441$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=-0,731$; $p \leq 0,001$)	АДФ ($r=+0,671$; $p \leq 0,001$) ГДФ ($r=+0,655$; $p \leq 0,001$) АТФ ($r=+0,599$; $p \leq 0,001$) ГТФ ($r=+0,618$; $p \leq 0,001$)	A ($r=-0,558$; $p \leq 0,01$) АМФ ($r=-0,647$; $p \leq 0,001$)

Таблица 8.2 – Корреляционные связи показателей слюны и крови и содержанием пуриновых метаболитов у доноров с СД2

показатель	корреляционные связи мужчины		корреляционные связи женщины	
	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи	Положительные корреляционные связи	Отрицательные корреляционные связи
Связь биохимических показателей слюны и пуриновыми метаболитами				
Глюкоза слюны	А (r=+0,677; p≤0,01) АМФ (r=+0,645; p≤0,001)	АДФ (r=-0,698; p≤0,001) ГДФ (r=-0,696; p≤0,001) АТФ (r=-0,601; p≤0,001) ГТФ (r=-0,513; p≤0,001)	А (r=+0,834; p≤0,01) АМФ (r=+0,721; p≤0,001)	АДФ (r=-0,728; p≤0,001) ГДФ (r=-0,751; p≤0,001) АТФ (r=-0,625; p≤0,001) ГТФ (r=-0,753; p≤0,001)
Общий белок слюны	А (r=+0,593; p≤0,01) АМФ (r=+0,471; p≤0,001)	АДФ (r=-0,543; p≤0,001) ГДФ (r=-0,467; p≤0,001) АТФ (r=-0,344; p≤0,001) ГТФ (r=-0,227; p≤0,001)	А (r=+0,708; p≤0,01) АМФ (r=+0,724; p≤0,001)	АДФ (r=-0,726; p≤0,001) ГДФ (r=-0,670; p≤0,001) АТФ (r=-0,627; p≤0,001) ГТФ (r=-0,725; p≤0,001)
ОХ слюны	А (r=+0,712; p≤0,01) АМФ (r=+0,655; p≤0,001)	АДФ (r=-0,703; p≤0,001) ГДФ (r=-0,652; p≤0,001) АТФ (r=-0,556; p≤0,001) ГТФ (r=-0,405; p≤0,001)	А (r=+0,708; p≤0,01) АМФ (r=+0,622; p≤0,001)	АДФ (r=-0,672; p≤0,001) ГДФ (r=-0,653; p≤0,001) АТФ (r=-0,497; p≤0,001) ГТФ (r=-0,615; p≤0,001)
ТГ слюны	А (r=+0,603; p≤0,01) АМФ (r=+0,539; p≤0,001)	АДФ (r=-0,674; p≤0,001) ГДФ (r=-0,639; p≤0,001) АТФ (r=-0,545; p≤0,001) ГТФ (r=-0,295; p≤0,001)	А (r=+0,760; p≤0,01) АМФ (r=+0,666; p≤0,001)	АДФ (r=-0,736; p≤0,001) ГДФ (r=-0,657; p≤0,001) АТФ (r=-0,528; p≤0,001) ГТФ (r=-0,655; p≤0,001)
Zn слюны	АДФ (r=+0,488; p≤0,001) ГДФ (r=+0,427; p≤0,001) АТФ (r=+0,302; p≤0,001) ГТФ (r=+0,174; p≤0,001)	А (r=-0,519; p≤0,01) АМФ (r=-0,484; p≤0,001)	АДФ (r=+0,543; p≤0,001) ГДФ (r=+0,537; p≤0,001) АТФ (r=+0,572; p≤0,001) ГТФ (r=+0,667; p≤0,001)	А (r=-0,478; p≤0,01) АМФ (r=-0,539; p≤0,001)

Связь биохимических показателей крови и пуриновыми метаболитами слюны				
Глюкоза сыворотки крови	A (r=+0,639; p≤0,01) АМФ (r=+0,502; p≤0,001)	АДФ (r=-0,579; p≤0,001) ГДФ (r=-0,575; p≤0,001) АТФ (r=-0,487; p≤0,001) ГТФ (r=-0,342; p≤0,001)	A (r=+0,725; p≤0,01) АМФ (r=+0,631; p≤0,001)	АДФ (r=-0,624; p≤0,001) ГДФ (r=-0,708; p≤0,001) АТФ (r=-0,547; p≤0,001) ГТФ (r=-0,618; p≤0,001)
НьА1С	A (r=+0,613; p≤0,01) АМФ (r=+0,515; p≤0,001)	АДФ (r=-0,547; p≤0,001) ГДФ (r=-0,550; p≤0,001) АТФ (r=-0,479; p≤0,001) ГТФ (r=-0,337; p≤0,001)	A (r=+0,713; p≤0,01) АМФ (r=+0,633; p≤0,001)	АДФ (r=-0,628; p≤0,001) ГДФ (r=-0,705; p≤0,001) АТФ (r=-0,558; p≤0,001) ГТФ (r=-0,626; p≤0,001)
Общий белок сыворотки крови	A (r=+0,401; p≤0,01) АМФ (r=+0,250; p≤0,001)	АДФ (r=-0,437; p≤0,001) ГДФ (r=-0,346; p≤0,001) АТФ (r=-0,227; p≤0,001) ГТФ (r=-0,066; p≤0,001)	A (r=+0,645; p≤0,01) АМФ (r=+0,519; p≤0,001)	АДФ (r=-0,476; p≤0,001) ГДФ (r=-0,520; p≤0,001) АТФ (r=-0,402; p≤0,001) ГТФ (r=-0,465; p≤0,001)
ОХ сыворотки крови	A (r=+0,466; p≤0,01) АМФ (r=+0,280; p≤0,001)	АДФ (r=-0,441; p≤0,001) ГДФ (r=-0,458; p≤0,001) АТФ (r=-0,396; p≤0,001) ГТФ (r=-0,308; p≤0,001)	A (r=+0,677; p≤0,01) АМФ (r=+0,567; p≤0,001)	АДФ (r=-0,562; p≤0,001) ГДФ (r=-0,644; p≤0,001) АТФ (r=-0,471; p≤0,001) ГТФ (r=-0,536; p≤0,001)
ТГ сыворотки крови	A (r=+0,550; p≤0,01) АМФ (r=+0,468; p≤0,001)	АДФ (r=-0,566; p≤0,001) ГДФ (r=-0,572; p≤0,001) АТФ (r=-0,466; p≤0,001) ГТФ (r=-0,322; p≤0,001)	A (r=+0,807; p≤0,01) АМФ (r=+0,633; p≤0,001)	АДФ (r=-0,629; p≤0,001) ГДФ (r=-0,683; p≤0,001) АТФ (r=-0,521; p≤0,001) ГТФ (r=-0,607; p≤0,001)
Связь показателей свободнорадикальных процессов и пуриновыми метаболитами в слюне				
ДК слюны	A (r=+0,633; p≤0,01) АМФ (r=+0,598; p≤0,001)	АДФ (r=-0,595; p≤0,001) ГДФ (r=-0,541; p≤0,001) АТФ (r=-0,483; p≤0,001)	A (r=+0,719; p≤0,01) АМФ (r=+0,583; p≤0,001)	АДФ (r=-0,651; p≤0,001) ГДФ (r=-0,536; p≤0,001) АТФ (r=-0,547; p≤0,001)

		ГТФ (r=-0,339; p≤0,001)		ГТФ (r=-0,585; p≤0,001)
Imax	A (r=+0,687; p≤0,01) АМФ (r=+0,673; p≤0,001)	АДФ (r=-0,665; p≤0,001) ГДФ (r=-0,691; p≤0,001) АТФ (r=-0,559; p≤0,001) ГТФ (r=-0,495; p≤0,001)	A (r=+0,740; p≤0,01) АМФ (r=+0,741; p≤0,001)	АДФ (r=-0,746; p≤0,001) ГДФ (r=-0,732; p≤0,001) АТФ (r=-0,652; p≤0,001) ГТФ (r=-0,699; p≤0,001)
S	A (r=+0,652; p≤0,01) АМФ (r=+0,520; p≤0,001)	АДФ (r=-0,610; p≤0,001) ГДФ (r=-0,630; p≤0,001) АТФ (r=-0,497; p≤0,001) ГТФ (r=-0,424; p≤0,001)	A (r=+0,771; p≤0,01) АМФ (r=+0,779; p≤0,001)	АДФ (r=-0,798; p≤0,001) ГДФ (r=-0,744; p≤0,001) АТФ (r=-0,680; p≤0,001) ГТФ (r=-0,776; p≤0,001)
tga ₂	A (r=+0,609; p≤0,01) АМФ (r=+0,529; p≤0,001)	АДФ (r=-0,538; p≤0,001) ГДФ (r=-0,543; p≤0,001) АТФ (r=-0,402; p≤0,001) ГТФ (r=-0,331; p≤0,001)	A (r=+0,719; p≤0,01) АМФ (r=+0,649; p≤0,001)	АДФ (r=-0,684; p≤0,001) ГДФ (r=-0,679; p≤0,001) АТФ (r=-0,586; p≤0,001) ГТФ (r=-0,641; p≤0,001)
Связь показателей апоптотических процессов и пуриновыми метаболитами в слюне				
ША	A (r=+0,468; p≤0,01) АМФ (r=+0,419; p≤0,001)	АДФ (r=-0,513; p≤0,001) ГДФ (r=-0,584; p≤0,001) АТФ (r=-0,463; p≤0,001) ГТФ (r=-0,403; p≤0,001)	A (r=+0,718; p≤0,01) АМФ (r=+0,662; p≤0,001)	АДФ (r=-0,691; p≤0,001) ГДФ (r=-0,747; p≤0,001) АТФ (r=-0,605; p≤0,001) ГТФ (r=-0,632; p≤0,001)
8-ОН-dg	A (r=+0,626; p≤0,01) АМФ (r=+0,485; p≤0,001)	АДФ (r=-0,603; p≤0,001) ГДФ (r=-0,614; p≤0,001) АТФ (r=-0,499; p≤0,001) ГТФ (r=-0,422; p≤0,001)	A (r=+0,721; p≤0,01) АМФ (r=+0,612; p≤0,001)	АДФ (r=-0,608; p≤0,001) ГДФ (r=-0,657; p≤0,001) АТФ (r=-0,499; p≤0,001) ГТФ (r=-0,564; p≤0,001)
Связь ферментов антиоксидантной системы и пуриновыми метаболитами слюны				
КАТ	АДФ (r=+0,520; p≤0,001) ГДФ (r=+0,452; p≤0,001) АТФ (r=+0,783;	A (r=-0,490; p≤0,01) АМФ (r=-0,371; p≤0,001)	АДФ (r=+0,623; p≤0,001) ГДФ (r=+0,607; p≤0,001) АТФ (r=+0,476;	A (r=-0,496; p≤0,01) АМФ (r=-0,626; p≤0,001)

	p≤0,001) ГТФ (r=+0,169; p≤0,001)		p≤0,001) ГТФ (r=+0,591; p≤0,001)	
СОД	АДФ (r=+0,607; p≤0,001) ГДФ (r=+0,571; p≤0,001) АТФ (r=+0,455; p≤0,001) ГТФ (r=+0,322; p≤0,001)	А (r=-0,623; p≤0,01) АМФ (r=-0,508; p≤0,001)	АДФ (r=+0,404; p≤0,001) ГДФ (r=+0,341; p≤0,001) АТФ (r=+0,478; p≤0,001) ГТФ (r=+0,455; p≤0,001)	А (r=-0,580; p≤0,01) АМФ (r=-0,448; p≤0,001)

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

В последнее время в исследованиях [153] и при оказании медицинской помощи большое внимание уделяется учету пола пациента. Учет половых различий является важным шагом для разработки персонализированных стратегий профилактики, диагностики и лечения в клинической практике.

Одним из приоритетных направлений развития современной медицины является разработка методов неинвазивной диагностики сахарного диабета. Исследование слюны является одним из неинвазивных методов оценки влияния гипергликемии на организм. Оно позволяет получить информацию о различных аспектах метаболизма и свободнорадикального гомеостаза в организме пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа с учетом половой принадлежности.

В ходе исследований было продемонстрировано, что показатели углеводного (гликированный гемоглобин, глюкоза) и липидного (общий холестерин, триглицериды) обмена были значительно выше в группах больных сахарным диабетом 1 и 2 типа как в сыворотке крови, так и в слюне ($p \leq 0,05$).

Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови увеличен в 1,7 раз у мужчин и в 1,6 раз у женщин при СД1, при СД2 наблюдался рост в 1,6 раза у мужчин и 1,7 у женщин по сравнению с показателями контрольной группы. Значения глюкозы в сыворотке крови доноров с сахарным диабетом 1 и 2 типа были выше более чем в 2 раза по отношению к соответствующим параметрам в сыворотке крови доноров контрольной группы ($p \leq 0,05$).

В слюне показатели нарушения углеводного обмена были более выражены, чем в сыворотке крови. Уровень глюкозы в данной биологической жидкости у больных СД превышал значения концентрации у практически здоровых доноров более чем в 3 раза как у мужчин, так и у женщин ($p \leq 0,05$). Было выявлено, что уровень глюкозы в слюне пациентов с СД1 статистически выше, чем в группе СД2 ($p \leq 0,05$). Половые особенности углеводного обмена были выявлены лишь для глюкозы в слюне у больных с СД1 ($p \leq 0,05$). Определены сильные прямые

корреляционные связи между содержанием глюкозы в сыворотке крови и слюне во всех изучаемых группах доноров, что особенно выражено при СД1.

У больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, также наблюдалось нарушение липидного обмена, выявлено повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов как в сыворотке крови, так и в слюне по сравнению с контрольной группой, что говорит о развитии дислипидемии. Липидный спектр сыворотки крови больных СД1 и СД2 характеризовался повышением концентрации ОХ и триглицеридов по сравнению со здоровыми донорами как у мужчин, так и у женщин. Притом самые высокие значения ОХ характерны для женщин с СД2, они достоверно выше, чем у мужчин ($p \leq 0,05$), что может быть связано с гормональным дисбалансом, так как возрастной период доноров данной группы $62,85 \pm 2,78$ лет. Самые высокие показатели липидного обмена были установлены для слюны больных с СД2: повышение содержание ОХ более чем в 2,5 раза, а ТГ – более чем в 3,6 раза по сравнению с значениями контрольной группы. Межполовые особенности показателей липидного обмена в слюне не выявлены. Установлены корреляционные связи между концентрацией ОХ, ТГ и содержанием глюкозы в исследуемых биологических жидкостях.

Для сахарного диабета характерно неферментативное гликозилирование белков, что приводит к нарушениям белкового обмена при СД1 и СД2. В нашем исследовании показано, что содержание общего белка в сыворотке крови больных доноров было немного снижено по сравнению со здоровыми донорами ($p \leq 0,05$).

В слюне пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа было выявлено повышение концентрации общего белка по сравнению со здоровыми донорами более, чем в 1,2 раза ($p \leq 0,05$), что может быть связано с развитием гипосаливации при данной патологии. Различия в уровне общего белка между мужчинами и женщинами в группах больных и здоровых доноров не выявлены.

У больных СД1 и СД2 обоих полов было определено содержание катионов цинка. Данный микроэлемент играет важную роль в синтезе, накоплении и освобождении инсулина в β -клетках поджелудочной железы. При анализе

полученных данных было выявлено, что при развитии гипергликемии наблюдается снижение уровня катионов цинка в слюне. При СД1 концентрация цинка снижается в 1,2 раза, а при СД2 — в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$). У здоровых и больных диабетом доноров не обнаружено половых различий в содержании цинка в слюне. Наблюдается обратная корреляция между концентрацией глюкозы сыворотки крови и слюны и содержанием цинка в слюне. Это связано с уменьшением концентрации цинка, который принимает участие в синтезе, накоплении и освобождении инсулина в β -клетках поджелудочной железы.

В организме больных сахарным диабетом 1 и 2 типа развивается хроническая гипергликемия и дислипидемия. Данные патологические процессы приводят к нарушению высвобождения инсулина из β -клеток и могут ослаблять чувствительность метаболически активных тканей к инсулину. Нарушение метаболической функции сопровождается образованием в клетке активных форм кислорода, что является причиной повреждения ДНК, белков и липидов и может приводить к гибели клетки. Увеличение содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в различных биологических жидкостях, в том числе и в слюне, является сигналом окислительного повреждения ДНК и оксидативного стресса при сахарном диабете. Наблюдается рост уровня 8-ОН-dg в слюне при СД1 в 2,7 раза для мужчин и в 2,6 раза для женщин, а при СД2 увеличение для мужчин в 2,9 раза, для женщин в 3 раза. Межполовые особенности не выявлены. Выявлены высокие положительные корреляционные связи между уровнем глюкозы в изучаемых биологических жидкостях и ША, как при СД1, так и СД2.

Для оценивания развития оксидативного стресса при сахарном диабете 1 и 2 типа применялся биофлуориметрический анализ слюны. Выявлено, что параметры кривой биофлуориметрии слюны участников экспериментальных групп (СД1 и СД2) выше, чем контрольной группы, что подтверждает развитие ОС вследствие гипергликемии. Самые высокие значения интенсивности вспышки БХЛ характерны для пациентов с СД1, увеличение

показателя у мужчин в 3,1 раз, у женщин в 3,8 раз ($p \leq 0,05$). При СД2 наблюдался рост I_{\max} у мужчин в 2,7 раза, у женщин в 2,5 раза. Показания светосуммы хемилюминесценции в контрольной группе ниже, чем в экспериментальных группах ($p \leq 0,05$). При СД1 имело место увеличение S у мужчин в 1,3 раза и у женщин в 1,4 раза. У больных СД2 мужчин выявлен рост S в 1,4 раза, а у женщин в 1,2 раза. Наибольшие значения величины тангенса угла наклона кинетической кривой были выявлены в группе больных СД1: у мужчин увеличение в 4,1 раза, у женщин в 3,8 раза. При СД2 увеличение $\text{tg}\alpha_2$ у мужчин - в 3,8 раза, у женщин в - 3 раза. Полученные данные свидетельствуют о компенсаторной активации антиоксидантной системы при развитии данной патологии ($p \leq 0,05$). В ходе биохемилюминесцентного анализа слюны выявлены межполовые различия в каждой группе по каждому показателю ($p \leq 0,05$). Данные различия могут быть обусловлены тем, что эстрогены регулируют активность определённых генов и стимулируют синтез определённых белков. Действие этих белков подавляет процессы, связанные с образованием свободных радикалов в клетках. В результате снижается уровень окислительного стресса в тканях. А это, в свою очередь, замедляет повреждение стенок сосудов и гладкомышечных клеток у женщин по сравнению с мужчинами. Обнаружены высокие положительные зависимости между содержанием глюкозы сыворотка крови и параметрами БХЛ (I_{\max} , S , $\text{tg}\alpha_2$) слюны, что лучше выражено у женщин с СД1 и СД2. Между концентрацией глюкозы в слюне и параметрами БХЛ слюны наиболее сильные положительные зависимости наблюдаются при СД1 у мужчин, а при СД2 у женщин.

Одним из достоверных признаков ускорения процессов ПОЛ, а также развития интенсификации свободнорадикальных процессов является увеличение диеновых конъюгатов. В слюне больных СД1 и СД2 выявлен рост уровня ДК по отношению к донорам с нормальным уровнем глюкозы в крови ($p \leq 0,05$). Наблюдается увеличение концентрации ДК при СД1 у лиц обоих полов в 1,9 раз, при СД2 в 1,9 раз у мужчин и в 2 раза у женщин. Выявлены межполовые различия

в группах больных сахарным диабетом ($p \leq 0,05$), уровень ДК выше у женщин с СД1 и СД2, что, возможно, является следствием нарушения обмена эстрогенов из-за недостатка инсулина в организме. Определены высокие положительные корреляции между содержанием глюкозы (сыворотка крови, слюна) и концентрацией ДК в слюне у больных сахарным диабетом. При этом наиболее сильные связи выражены при СД1 у женщин, а при СД2 у мужчин.

Развитие свободнорадикальных процессов при гипергликемии сопровождается нарушением баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты в организме больных сахарным диабетом. Наблюдаемое снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы слюны является диагностическим признаком развития окислительного стресса и истощения компонентов АОС. Снижение активности СОД при СД1 у мужчин в 1,6, а у женщин в 1,8 раза, при СД2 в 2,2 раза у мужчин и в 2,3 у женщин. Уменьшение активности каталазы при СД1 в 1,3 у мужчин и в 1,5 у женщин, при СД2 в 1,9 раза у мужчин и в 3,1 раза у женщин. Прослеживались межполовые отличия активности КАТ в слюне больных СД1 и СД2 ($p \leq 0,05$): наименьшие значения в группах были характерны для женщин, что может быть связано с нарушением метаболизма эстрогенов. Выявлены 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. Наиболее высокие корреляции определены между концентрацией глюкозы в слюне и СОД и КАТ при СД1 у мужчин, а при СД2 для СОД у мужчин, а для КАТ у женщин. Наблюдаются высокая положительная зависимость между содержанием цинка в слюне и активностью СОД у мужчин при СД1 и СД2, так как цинк входит в состав данного фермента. При этом наблюдались наиболее тесные положительные корреляции между активностью КАТ и концентрацией цинка в слюне у женщин при СД1.

При развитии гипергликемии наблюдается интенсивный рост уровня белков теплового шока в некоторых органах, в том числе и в β -клетках поджелудочной

железы. Высокая концентрация шаперонов защищает клетку от окислительного стресса и тормозит процессы апоптоза. В ходе данного исследования было установлено повышение шапероноподобной активности слюны больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Наблюдается увеличение ША при СД1 в 1,8 раз у мужчин и 1,9 раза у женщин. При СД2 выявлены межполовые различия: показатели ША выше в 1,9 раза у мужчин и в 2,1 раза у женщин по сравнению с контрольными группами ($p \leq 0,05$). В группе здоровых доноров ША выше у мужчин, а в группах больных ША выше у женщин. Определены высокие прямые зависимости между содержанием глюкозы в слюне и сыворотке крови и ША у больных сахарным диабетом. Обнаружены сильные корреляции между уровнем глюкозы в сыворотке крови и ША у женщин с СД1 и СД2, между уровнем глюкозы в слюне и ША у мужчин с СД1 и СД2.

В организме больных сахарным диабетом 1 и 2 типа антиоксидантная система организма не справляется с большим количеством АФК. Это приводит к развитию окислительного стресса. Окислительные повреждения разных структур клетки, особенно мембран, негативно влияют на обеспечение клеток энергией и могут вызвать их гибель путём апоптоза. Развитие гипергликемии при СД сопровождается нарушением пуринового обмена. В ходе исследования установлены достоверные отклонения содержания пуриновых метаболитов в слюне больных СД1 и СД2 в сравнении с условно здоровыми мужчинами и женщинами.

Многочисленные научные данные показывают важность аденозиновой системы в регуляции гомеостаза глюкозы путем модуляции секреции инсулина и чувствительности к инсулину в периферических метаболически активных тканях. При СД1 уровень аденозина в слюне увеличивался в 1,2 раза, а при СД2 в 1,2 раза у мужчин и в 1,3 раза у женщин. Содержание АМФ в слюне мужчин больных сахарным диабетом 1 и 2 типа было увеличено в 1,3 раза, а у женщин в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось уменьшение уровня АДФ в слюне больных СД1 и СД2 мужчин в 1,2 раза; у женщин с СД1 снижение в 1,4

раза, а при СД2 в 1,5 раза по сравнению с значениями в контрольной группе. Снижение содержания АТФ происходило в слюне больных с СД1 - в 1,6 раз у мужчин и в 2,0 раза для женщин; при СД2 имело место уменьшение в 1,6 раза для мужчин и в 2,3 раза у женщин. Отмечены межполовые отличия по уровню АТФ в слюне здоровых доноров ($p \leq 0,05$).

В ходе исследования установлены достоверные отклонения содержания гуаниловых нуклеотидов в слюне больных сахарным диабетом 1 и 2 типа по сравнению с практически здоровыми донорами ($p \leq 0,05$). Уровень ГДФ в слюне мужчин при СД1 был ниже в 1,4 раза, а при СД2 ниже в 1,6 раза, чем в контрольной группе. Содержание ГТФ у больных СД1 было ниже в 1,2 раза, а при СД2 – в 1,4 ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа наблюдалось снижение уровня АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ при одновременном увеличении концентрации А и АМФ, что говорит о развитии тканевой ишемии и окислительного стресса. Отмечены межполовые различия значений АТФ в контрольных группах ($p \leq 0,05$). При анализе корреляционных связей между уровнем глюкозы в крови и слюне и концентрацией аденозина в слюне были выявлены положительные зависимости у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Также положительные зависимости определены между уровнем глюкозы в крови и слюне и концентрацией АМФ в слюне у лиц мужского пола с СД1 и лиц женского пола с СД2. Обнаружены положительные и отрицательные корреляционные связи между показателями нарушения липидного обмена (ОХ, ТГ) и содержанием исследуемых пуриновых метаболитов при сахарном диабете 1 типа исключительно у мужчин. При этом при сахарном диабете 2 типа данные показатели чаще коррелируют у женщин. Установлены средние и сильные взаимосвязи между биохимическими параметрами крови и слюны, показателями антиоксидантной системы и уровнем пуриновых соединений в слюне. При этом определены межполовые различия. Выявлены положительные корреляции между показателями интенсивности свободнорадикального окисления (ДК, I_{max} , S, $tg\alpha_2$)

и А и АМФ, а также отрицательные корреляции с АТФ, АДФ, ГТФ и ГДФ у мужчин с СД1. При этом при СД2 корреляционные зависимости данных параметров наблюдаются в основном у женщин. Между ША, 8-ОН-dg и исследуемыми пуриновыми метаболитами наблюдались корреляционные связи у мужчин с СД1 и у женщин СД2. Между параметрами ферментативного звена АОС (СОД, КАТ) и А и АМФ отрицательные связи, в свою очередь положительные корреляции КАТ и СОД с АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ, при этом значимых межполовых различий в корреляционных связях между данными параметрами не обнаружено. Установлены отрицательные и положительные корреляции между концентрацией цинка и исследуемыми пуриновыми метаболитами в слюне: при СД1 более сильные связи у мужчин, а при СД2 у женщин. Выявленные зависимости между исследуемыми параметрами свидетельствуют о тесной взаимосвязи процессов свободнорадикального гомеостаза и уровня пуриновых метаболитов в слюне пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. При этом более выраженные корреляционные связи при сахарном диабете 1 типа наблюдались у мужчин, а при сахарном диабете 2 типа — у женщин.

Исследование корреляционных зависимостей между лабораторными показателями слюны и сыворотки крови показало, что существует тесная взаимосвязь между биохимическими параметрами углеводного, липидного, белкового и пуринового обмена 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 биохемилюминесценции, 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 важным фактором в патогенезе сахарного диабета 1 и 2 типа.

2. Рекомендуется использовать параметры биохемилюминесценции (S , I_{\max} , $\text{tg}\alpha_2$) 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 (A , AMF , ADF , GDF , ATF , GTF) 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблаев, Н. Р. Молекулярные механизмы развития сахарного диабета при дефиците витамина Д и хрома (обзор современной литературы) / Н. Р. Аблаев, Д. Ж. Батырбаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 186-197.
2. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – Том 25, № 4. – С. 7-12.
3. Активность глутатионовой антиоксидантной системы при гипертиреозе и при действии мелатонина / С. С. Попов, А. И. Пашков, Т. Н. Попова [и др.]. – DOI 10.14341/probl200854347-50 // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Том 54, № 3. – С. 47-50.
4. Аладьева, Т. Л. Каталаза клетки: строение, биогенез, многообразие, функции / Т. Л. Аладьева, С. М. Зиматкин. – DOI 10.33581/2957-5060-2022-1-12-22 // Экспериментальная биология и биотехнология. – 2022. – № 1. – С. 12-22.
5. Аметов, А. С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А. С. Аметов, О. Л. Соловьева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Том 57, № 6. – С. 52-56.
6. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1032 с. – ISBN 978-5-9704-2829-0.
7. Анализ пуриновых метаболитов в сыворотке материнской крови для оценки риска возникновения патологии беременности / Н. В. Сенявина, С. А. Хаустова, Т. К. Гребенник, С. В. Павлович // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Том 155, № 5. – С. 635-638.
8. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / ГОУ ВПО "Самарский государственный

медицинский университет" ; под редакцией Ф. Н. Гильмияровой. – Москва, 2006. – 312 с. – ISBN 5-206-00686-6.

9. Антиоксидантная активность смешанной слюны человека в норме / Л. В. Бельская, Е. А. Сарф, В. К. Косенок, Ж. Массард. – DOI 10.33396/1728-0869-2017-6-36-40 // Экология человека. – 2017. – № 6. – С. 36-40.

10. Антиоксидантная защита у больных сахарным диабетом / Т. П. Бардымова, Л. И. Колесникова, С. В. Гнусина, М. А. Даренская // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5(81). – С. 153-156.

11. Антонова, И. Н. Перспективы использования ротовой жидкости при неинвазивных исследованиях : монография / И. Н. Антонова, М. Я. Левин, С. А. Борисевич. – Тюмень, 2015. – 181 с.

12. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза / О. В. Цыганкова, А. Р. Бадин, З. Г. Бондарева [и др.]. – DOI 10.14341/omet9482 // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Том 15, № 2. – С. 3-10.

13. Белан, Д. В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга / Д. В. Белан, И. В. Екимова. – DOI 10.1134/S0869813919120021 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Том 105, № 12. – С. 1465-1485.

14. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции / И. В. Григорьев, И. Д. Артамонов, Е. А. Уланова, А. С. Богданов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 7. – С. 36-47.

15. Бесплодный брак у пациентов с сахарным диабетом / И. И. Витязева, С. В. Боголюбов, И. А. Иловайская [и др.]. – DOI 10.14341/2072-0351-5695 // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 6-9.

16. Биохимические изменения в ротовой жидкости больных с частичной адентией на разных этапах лечения с использованием дентальной имплантации /

И. А. Севостьянов, И. М. Быков, К. А. Попов [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Том 8, № 4. – С. 28-33.

17. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов стоматологического факультета / составители Е. Е. Брещенко, И. М. Быков. – Краснодар, 2018. – 63 с.

18. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» / Н. П. Микаелян, О. С. Комаров, В. В. Давыдов, И. С. Мейснер ; под общей редакцией А. В. Шестопалова. – Москва : ИКАР. – 2017. – 64 с.

19. Бичкаева, Ф. А. Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего β -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики / Ф. А. Бичкаева, Е. В. Типисова, Н. И. Волкова // Проблемы репродукции. – 2016. – Том 22, № 2. – С. 99-110.

20. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – 2-е изд., стер. – Москва : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2001. – 304 с. – ISBN 5-86093-077-1.

21. Варзакова, Д. П. Неинвазивные электрохимические методы оценки антиоксидант/оксидантной активности биологических объектов : дисс. ... канд. хим. наук: 1.4.2: защищена 01.12.2021: утв. 05.03.2022 / Варзакова Дарья Павловна; [Место защиты: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»]. - Екатеринбург, 2021. - 130 с.

22. Вельков, В. В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинорезистентности и ишемии / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 5(24). – С. 4-16.

23. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Том 6, № 12. – С. 13-19.

24. Влияние мелаксена и вальдоксана на активность глутатионовой антиоксидантной системы и НАДФН-генерирующих ферментов в сердце крыс при экспериментальном гипертиреозе / М. В. Горбенко, Т. Н. Попова, К. К. Шульгин, С. С. Попов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Том 76, № 10. – С. 12-15.

25. Влияние мелатонина на свободнорадикальный гомеостаз в тканях крыс при тиреотоксикозе / С. С. Попов, А. Н. Пашков, Т. Н. Попова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2008. – Том 54, № 1. – С. 114-121.

26. Волыхина, В. Е. Супероксиддисмутазы: структура и свойства / В. Е. Волыхина, Е. В. Шафрановская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – Том 8, № 4. – С. 6-12.

27. Гендерные и возрастные особенности концентрации в крови глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации / О. В. Груздева, Е. И. Паличева, С. А. Максимов [и др.]. – DOI 10.17116/labs20165215-21 // Лабораторная служба. – 2016. – Том 5, № 2. – С. 15-21.

28. Глобальный доклад по диабету. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2018. – 85 с. – ISBN ISBN 978-92-4-456525-4.

29. Григорян, О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом / О. Р. Григорян. – DOI 10.14341/2072-0351-824 // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 103-108.

30. Григорян, О. Р. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева. – DOI 10.14341/2072-0351-5697 // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 15-20.

31. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян. – DOI 10.14341/DM2004116-17 // Сахарный диабет. – 2016. – Том 19, № 2. – С. 104-112.

32. Дедов, И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – Москва : Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с. – ISBN 5-7736-0035-8.
33. Демидова, Т. Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Том 3, № 10-2. – С. 116-122.
34. Демичева, О. Ю. Сахарный диабет / О. Ю. Демичева. – Москва : Эксмо, 2016. – 160 с. – ISBN 978-5-699-87444-6.
35. Дзеикала, А. Свободные радикалы и их действие на клетки живых организмов / А. Дзеикала // Актуальные проблемы современной науки : сборник тезисов научных работ IX Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, Астана, Киев, Вена, 29 июня 2016 г. – Киев : Спринт-Сервис, 2016. – С. 5-15.
36. Дзугкоева, Ф. С. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития ангиопатии при сахарном диабете / Ф. С. Дзугкоева, Н. Э. Кастуева, С. Г. Дзугкове // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 6. – С. 95-96.
37. Доменюк, Д. А. Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией : монография / Д. А. Доменюк, Ф. Н. Гильмиярова, Н. И. Быкова. – Ставрополь : Издательство Ставропольского государственного медицинского университета, 2017. – 312 с. – ISBN 978-5-89822-498-1.
38. Еловикова, Т. М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта / Т. М. Еловикова, С. С. Григорьев. – Екатеринбург : Тираж, 2018. – 136 с. – ISBN 978-5-89895-892-3.
39. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета / И. И. Павлюченко, А. А. Басов, С. В. Орлова, И. М. Быков // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2004. – Том 6, № 1. – С. 14-19.

40. Ильиных, Е. А. Морфофункциональная характеристика реакций местного иммунитета слизистых оболочек глотки и полости рта / Е. А. Ильиных, Н. П. Уткина // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 8. – С. 34-37.
41. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия / Е. В. Мишарина, В. Л. Бородина, О. Б. Главнова [и др.]. – DOI 10.17816/JOWD65175-86 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том 65, № 1. – С. 75-86.
42. Интенсивность процессов апоптоза, активность аконитатгидратазы и уровень цитрата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным стеатогепатитом, при применении эпифамина на фоне базисного лечения / С. С. Попов, А. Н. Пашков, А. А. Агарков, К. К. Шульгин. – DOI 10.18097/PBMC20156103400 // Биомедицинская химия. – 2015. – Том 61, № 3. – С. 400-406.
43. Карнаухова, И. В. Исследование содержания меди и активности медь-зависимой супероксиддисмутазы в организме человека / И. В. Карнаухова, О. Ю. Ширяева // Научное обозрение. Биологические науки. – 2018. – № 2. – С. 10-14.
44. Кешишян, Е. С. Нуклеотиды в питании детей раннего возраста / Е. С. Кешишян, Е. К. Бердникова. – Текст: электронный // Лечащий врач. – 2004. – № 1. – URL: <https://www.lvrach.ru/2004/01/4530938>.
45. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова, А. Ю. Майоров, М. В. Шестакова. – DOI 10.14341/DM12405 // Сахарный диабет. – 2020. – Том 23, № 4. – С. 329-339.
46. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Ф. Н. Гильмиярова, Л. Г. Ивченко. – DOI 10.25636/PMR.3.2018.1.9 // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Том 17, № 1(64). – С. 37-46.

47. Комарова, Л. Г. Саливалоги́я : монография / Л. Г. Комарова, О. П. Алексеева ; Военно-медицинский институт Федеральной службы безопасности Российской Федерации, НИИ детской гастроэнтерологии и педиатрии МЗ РФ. – Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2006. – 176 с. – ISBN 5-7032-0616-2.
48. Коротько, Г. Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г. Ф. Коротько. – Москва : Академия Естествознания, 2006. – 192 с.
49. Костина, О. В. Взаимосвязь уровня цинка с патогенетически значимыми нарушениями гомеостаза у тяжелообожженных пациентов / О. В. Костина, В. И. Загреков, М. В. Преснякова, А. С. Пушкин и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Том 67, № 6. – С. 330-333.
50. Кочурова, Е. В. Диагностические возможности слюны / Е. В. Кочурова, С. В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Том 59, № 1. – С. 13-15.
51. Кузнецова, А. А. Окисление ДНК и ее компонентов активными формами кислорода / А. А. Кузнецова, Д. Г. Кнорре, О. С. Федорова // Успехи химии. – 2009. – Том 78, № 7. – С. 714-734.
52. Кузнецова, И. В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен / И. В. Кузнецова // Consilium Medicum. – 2005. – Том 7, № 9. – С. 797-802.
53. Лещенко, О. Я. Сахарный диабет и репродуктивная система девочек-подростков / О. Я. Лещенко. – Текст: электронный // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – URL: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531420>.
54. Ломтева, Н. А. Влияние стадии эстрального цикла на процессы свободнорадикального окисления у самок крыс при воздействии стрессиндуцирующих факторов / Н. А. Ломтева // Проблемы репродукции. – 2008. – Том 14, № 6. – С. 12-15.
55. Лукашева, Е. В. Жидкости полости рта. Биохимия зубного налета и зубного камня : материалы к лекциям : учебно-методическое пособие для

студентов медицинского факультета специальности "Стоматология" / Е. В. Лукашева, Е. А. Рыскина. – Москва : Издательство РУДН, 2011. – 48 с. – ISBN 978-5-209-03957-0.

56. Майоров, А. Ю. Сахарный диабет 1 типа : руководство для пациентов / А. Ю. Майоров, Е. В. Суркова. – Москва, 2007. – 121 с.

57. Маличенко, С. Б. Системные изменения в климактерии: роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса / С. Б. Маличенко, В. А. Волкова, К. К. Халидова // *Consilium Medicum*. – 2007. – Том 9, № 12. – С. 9-18.

58. Манушарова, Р. А. Гинекологическая эндокринология : руководство для врачей / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова ; Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии. – Москва : Медицинское информационное агентство (МИА), 2008. – 271 с. – ISBN 978-5-89481-665-4.

59. Мармий, Н. В. Биологическая роль 8-оксо-2'-дезоксигуанозина / Н. В. Мармий, Д. С. Есипов // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. – 2015. – № 4. – С. 19-23.

60. Матюшин, Б. Н. Современные подходы к лабораторной диагностике свободно-радикальных процессов в печени при ее вирусном поражении / Б. Н. Матюшин, А. С. Логинов // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 1997. – № 6. – С. 37-38.

61. Мейрамова, А. Г. Диабетогенные цинксвязывающие β -цитотоксические соединения / А. Г. Мейрамова. – DOI 10.14341/probl11516 // *Проблемы эндокринологии*. – 2003. – Том 49, № 2. – С. 8-16.

62. Мелатонин как фактор коррекции процессов свободнорадикального окисления при токсическом поражении печени крыс / С. С. Попов, А. Н. Пашков, Т. Н. Попова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Том 70, № 1. – С. 48-51.

63. Мельников, Э. Э. Молекулярные шапероны / Э. Э. Мельников, Т. В. Ротанова // Биоорганическая химия. – 2010. – Том 36, № 1. – С. 5-14.
64. Метаболический пул пуриновых соединений и содержание молибдена в спинномозговой жидкости при боковом амиотрофическом склерозе / Ю. В. Тихонов, Р. Р. Биктимеров, Р. Т. Тогузов [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 5. – С. 49-52.
65. Мохорт, Т. В. Дислипидемия и сахарный диабет: новые данные / Т. В. Мохорт // Медицинские новости. – 2012. – № 9. – С. 49-55.
66. Мясникович, А. А. Патогенетическое значение нарушений механизмов регуляции метаболизма пуринов / А. А. Мясникович, Е. В. Тишковец. – DOI 10.17513/srms.1103 // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 2. – С. 40-45.
67. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 140-145.
68. Носков, В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 14-16.
69. Нуриддинова, Ш. О. Биохимические функции цинка в некоторых клетках человека / Ш. О. Нуриддинова, А. В. Цой, А. С. Султанбаева // Oriental Renaissance: Innovative, Educational, Natural and Social sciences. – 2023. – Том 3, № 4-2. – С. 214-220.
70. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, А. Н. Ильницкий [и др.]. - Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 3-12.
71. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантинооксидазы адипоцитов / В. В. Иванов, Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2017-4-134-143 // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Том 16, № 4. – С. 134-143.

72. Оксидативный статус и содержание цитрата в тканях крыс при экспериментальном гипертиреозе и действии мелатонина / С. С. Попов, А. Н. Пашков, Т. Н. Попова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Том 144, № 8. – С. 170-173.
73. Особенности клинического течения сахарного диабета у пациентов в зависимости от пола / Д. А. Малюгин, С. А. Волкова, Л. А. Пастухова [и др.]. – <https://doi.org/10.17513/spno.33336> // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2.
74. Особенности периода полового созревания и овариально-менструальная функция у девушек / И. П. Мешкова, О. Р. Григорян, И. С. Яровая [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – Том 5, № 6. – С. 54-59.
75. Особенности соматической патологии у женщин в климактерии / И. С. Добрынина, О. Н. Красноруцкая, А. В. Сивкова, Е. В. Белозерова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Том 22, № 1. – С. 86-93.
76. Остроумова, О. Д. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова, В. М. Фомина. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-4-81-94 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № 4. – С. 81-94.
77. Оценка степени фрагментации ДНК, активности аконитатгидратазы и уровня цитрата при сахарном диабете 2 типа у крыс и введении мелатонина / А. А. Агарков, Т. Н. Попова, Л. В. Матасова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – Том 20, № 3. – С. 21-26.
78. Патобиохимические факторы риска развития сахарного диабета (обзор литературы) / А. А. Ерещенко, Н. В. Иванова, Е. Е. Потякина [и др.]. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-10 // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 1(49). – С. 92-103.
79. Патогенетические механизмы нарушений функциональной активности мембран клеток у больных сахарным диабетом 1-го типа и при

впервые выявленном сахарном диабете 2-го типа / Н. П. Микаелян, В. В. Потемкин, А. А. Терентьев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 20-22.

80. Петров, Ю. А. Сахарный диабет у женщин: влияние на репродуктивное здоровье и фертильность / Ю. А. Петров, А. Д. Купина. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29588>.

81. Петрович, Ю. А. Гематосаливарный барьер / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная, С. М. Киченко // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 39-45.

82. Потин, В. В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / В. В. Потин, Н. В. Боровик, А. В. Тиселько // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Том 55, № 1. – С. 85-90.

83. Причины нарушения секреции слюнных желез и способы лечения / С. Н. Орехов, С. В. Матвеев, А. Э. Карамян, Э. З. Ибрагимова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 58-64.

84. Психосоциальные аспекты применения новых технологий при сахарном диабете / О. Г. Мотовилин, Е. В. Суркова, А. С. Бабурян [и др.]. – DOI 10.14341/DM9972 // Сахарный диабет. – 2019. – Том 22, № 3. – С. 244-252.

85. Пурины ликвора и крови при беременности / Е. В. Орешников, А. Г. Гунин, И. В. Мадянов, С. Ф. Орешникова // Проблемы репродукции. – 2008. – Том 14, № 6. – С. 74-80.

86. Регистр сахарного диабета : профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического Научного Центра : [сайт] / ГНЦ РФ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. – URL: <https://sd.diaregistry.ru/> (дата обращения: 10.04.2024). – Текст: электронный.

87. Резолюция по итогам первой рабочей встречи научно-консультативного совета по вопросу "Актуальные проблемы вариабельности

гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета" / М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, А. В. Зиллов [и др.]. – DOI 10.14341/DM10227 // Сахарный диабет. – 2019. – Том 22, № 3. – С. 281-288.

88. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу "Актуальные проблемы variability гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета" / М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, А. В. Зиллов [и др.]. – DOI 10.14341/probl10197 // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Том 65, № 3. – С. 204-211.

89. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.]. – DOI 10.14341/omet2017483-92 // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Том 14, № 4. – С. 83-92.

90. Рожко, П. Д. Биохимические показатели воспаления и антиоксидантной защиты в ротовой жидкости пациентов с сахарным диабетом 2 типа в процессе комплексного ортопедического лечения / П. Д. Рожко, О. В. Деньга, О. А. Макаренко. – DOI 10.24411/2520-6990-2020-12167 // Colloquium-journal. — 2020. — №24 (76). – С. 20-24.

91. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестопалов, А. Ю. Антипов // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Том 46, № 2. – С. 110-116.

92. Сахарный диабет : научно-практический медицинский журнал. - 2019. – Том 22, спецвыпуск 1 : Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – 144 с. – DOI 10.14341/DM221S1.

93. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых

лекарственных средств / И. И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.]. – DOI 10.14341/DM9730 // Сахарный диабет. – 2018. – Том 21, № 5. – С. 364-375.

94. Сахарный диабет и репродуктивная система / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Е. Н. Андреева [и др.] ; под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. – 176 с. – ISBN 978-5-9986-0286-3.

95. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Е. Н. Андреева [и др.] ; под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с. – ISBN 978-5-9986-0061-6.

96. Свободнорадикальные процессы в биосистемах / Т. Н. Попова, А. Н. Пашков, А. В. Семенихина [и др.]. – Старый Оскол : Кириллица, 2008. – 192 с.

97. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов / Д. Н. Пеньков, А. Д. Егоров, М. Н. Мозговая, В. А. Ткачук // Биохимия. – 2013. – Том 78, № 1. – С. 14-26.

98. Семенова, Н. В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н. В. Семенова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 2(96). – С. 120-125.

99. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека : учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов / А. В. Скальный. – Москва : МИР, 2004. – 216 с. – ISBN 5-329-00942-1.

100. Скулачев, В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Том 7, № 6. – С. 4-10.

101. Сметник, А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – Том 17, № 3. – С. 31-37.

102. Состояние секреции слюнных желез в возрастном аспекте / У. Р. Мирзакулова, Р. С. Ибрагимова, В. П. Русанов [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 208-210.

103. Стальная, И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / Академия медицинских наук СССР ; под редакцией В. Н. Ореховича. – Москва : Медицина, 1972. – С. 63-64.

104. Судницына, М. В. Малые белки теплового шока и диабет / М. В. Судницына, Н. Б. Гусев // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2015. – № 2. – С. 24-30.

105. Судницына, М. В. Метилглиоксаль и малые белки теплового шока / М. В. Судницына, Н. Б. Гусев // Биохимия. – 2017. – Том 82, № 7. – С. 987-997.

106. Суковач, О. Г. Патологическое обоснование применения комплексной антиоксидантной терапии при воспалении слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом II типа и атеросклерозом : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.16: защищена 05.12.08 / Суковач Ольга Григорьевна; [Место защиты: ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет»]. — Ростов-на-Дону. — 2008. — 157 с.

107. Телесманич, Н. Р. Молекулярно-метаболические механизмы сахарного диабета 1 и 2 типа, лабораторная диагностика / Н. Р. Телесманич, З. И. Микашинович, М. А. Коновальчик. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-203-7-177-184 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7(203). – С. 177-184.

108. Типовые патологические процессы / Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Г. Е. Бриль [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Саратов : Издательство Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, 2004. – 389 с.

109. Ткачук, В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников. – DOI 10.14341/DM2014229-40 // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 29-40.

110. Узбеков, М. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I / М. Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Том 24, № 4. – С. 97-103.

111. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии / И. М. Быков, Л. Г. Ивченко, Д. А. Доменюк [и др.]. – DOI 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Том 24, № 4. – С. 39-48.

112. Усманова, Ш. Р. Патогенетические особенности течения генерализованного пародонтита у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / Ш. Р. Усманова, А. А. Хаджиметов. – DOI 10.17750/KMJ2016-720 // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Том 97, № 5. – С. 720-723.

113. Фотина, И. А. Информативность изменений биохимических параметров ротовой жидкости и сыворотки крови при сахарном диабете 2 типа / И. А. Фотина // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Том 18, № 4. – С. 184-185.

114. Фотина, И. А. Сравнительный анализ биохимических показателей в сыворотке крови и ротовой жидкости у здоровых лиц и больных сахарным диабетом 2-го типа / И. А. Фотина // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2011. – № 2-2. – С. 225-228.

115. Фотина, И. А. Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови и слюны у здоровых и больных сахарным диабетом II типа : дисс. ... канд. биол. наук : 03.01.04: защищена 05.04.2012 / Фотина Ирина Александровна; [Место защиты: Нижегород. гос. ун-т им. Н.И. Лобачевского]. – Нижний Новгород. – 2012. – 123 с.

116. Хемилюминесценция как метод оценки общей антиокислительной активности крови, слюны, слезной жидкости и мочи / Р. Ф. Камиров, Т. В. Ханов, Р. Н. Яппаров, Д. Ф. Шакиров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 21-22.
117. Чанчаева, Е. А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека / Е. А. Чанчаева, Р. И. Айзман, А. Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50-58.
118. Чеснокова, Н. П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 28-34.
119. Шаройко, В. В. Молекулярные механизмы секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса и перспективные мишени фармакологического воздействия для лечения сахарного диабета / В. В. Шаройко, Т. Б. Тенникова // Наука и образование. – 2015. – № 2(78). – С. 91-98.
120. Шейбак, В. М. Биохимические механизмы синтеза и секреции инсулина / В. М. Шейбак // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Том 1, № 1. – С. 22-27.
121. Шейбак, В. М. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка / В. М. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1(49). – С. 5-8.
122. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек / А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова [и др.]. – DOI 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122215 // Почки. – 2018. – Том 7, № 1. – С. 11-17.
123. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.]. – DOI 10.14341/DM12759 // Сахарный диабет. – 2021. – Том 24, № 3. – С. 204-221.

124. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2019.10.000364 // Терапевтический архив. – 2019. – Том 91, № 10. – С. 4-13.
125. A Dynamic Range Compression and Three-Dimensional Peptide Fractionation Analysis Platform Expands Proteome Coverage and the Diagnostic Potential of Whole Saliva / S. Bandhakavi, M. D. Stone, G. Onsongo [et al.] // Journal of Proteome Research. – 2009. – Volume 8, Issue 12. – P. 5590-5600.
126. A2B Adenosine Receptors Prevent Insulin Resistance by Inhibiting Adipose Tissue Inflammation via Maintaining Alternative Macrophage Activation / B. Csóka, B. Koscsó, G. Törő [et al.]. – DOI 10.2337/db13-0573 // Diabetes. – 2014. – Volume 63, Issue 3. – P. 850-866.
127. Activation of Chaperone-mediated Autophagy during Oxidative Stress / R. Kiffin, C. Christian, E. Knecht, A. M. Cuervo. – DOI 10.1091/mbc.e04-06-0477 // Molecular Biology of the Cell. – 2004. – Volume 15, № 11. – P. 4829-4840.
128. Acute Elevation of NEFA Causes Hyperinsulinemia without Effect on Insulin Secretion Rate in Healthy Human Subjects / B. Balent, G. Goswami, G. Goodloe [et al.]. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04313.x // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – Volume 967. – P. 535-543.
129. Adenosine A_{2B} receptor activation stimulates glucose uptake in the mouse forebrain / C. Lemos, B. S. Pinheiro, R. O. Belezá [et al.]. – DOI 10.1007/s11302-015-9474-3 // Purinergic Signalling. – 2015. – Volume 11, Issue 4. – P. 561-569.
130. Adenosine receptors as emerging therapeutic targets for diabetic kidney disease / E. S. Pak, J. J. Cha, D. R. Cha [et al.]. – DOI 10.23876/j.krcp.22.011 // Kidney Research and Clinical Practice. – 2022. – Volume 41, Supplement 2. – P. S74-S88.
131. Adenosine signalling in diabetes mellitus – pathophysiology and therapeutic considerations / L. Antonioli, C. Blandizzi, B. Csóka [et al.]. – DOI 10.1038/nrendo.2015.10 // Nature Reviews Endocrinology. – 2015. – Volume 11, № 4. – P. 228-241.

132. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus / K. Nowotny, T. Jung, A. Höhn [et al.]. – DOI 10.3390/biom5010194 // Biomolecules. – 2015. – Volume 5, Issue 1. – P. 194-222.
133. Agarraberes, F. A. An Intralysosomal hsp70 Is Required for a Selective Pathway of Lysosomal Protein Degradation / F. A. Agarraberes, S. R. Terlecky, J. F. Dice. – DOI 10.1083/jcb.137.4.825 // Journal of Cell Biology. – 1997. – Volume 137, Issue 4. – P. 825-834.
134. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study / H. A. Feldman, C. Longcope, C. A. Derby [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.87.2.8201 // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2002. – Volume 87, Issue 2. – P. 589-598.
135. Andersson, O. Role of adenosine signalling and metabolism in β cell regeneration / O. Andersson. – DOI 10.1016/j.yexcr.2013.11.019 // Experimental Cell Research. – 2014. – Volume 321, Issue 1. – P. 3-10.
136. Andrology. Male reproductive health and dysfunction / edited by E. Nieschlag, H. M. Behre, S. Nieschlag. – Heidelberg : Springer-Verlag Berlin, 2010. – 629 p. – DOI 10.1007/978-3-540-78355-8. – ISBN 978-3-662-51738-3.
137. Apoptosis in response to heat stress is positively associated with heat-shock protein 90 expression in chicken myocardial cells in vitro / X. H. Zhang, H. Wu, S. Tang [et al.]. – DOI 10.4142/jvs.2017.18.2.129 // Journal of Veterinary Science. – 2017. – Volume 18, № 2. – P. 129-140.
138. Arglebe, C. Biochemistry of Human Saliva / C. Arglebe. – DOI 10.1159/000395291 // Sialadenosis and Sialadenitis: Pathophysiological and Diagnostic Aspects / edited by R. Chilla. – Basel : S.Karger AG, 1981. – P. 97-234. – (Advances in Oto-Rhino-Laryngology ; Volume 26).
139. Arnetz, L. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes / L. Arnetz, N. R. Ekberg, M. Alvarsson. – DOI 10.2147/DMSO.S51301 // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2014. – Volume 7. – P. 409-420.

140. Aspects of Inflammation and Oxidative Stress in Pediatric Obesity and Type 1 Diabetes: An Overview of Ten Years of Studies / B. Tran, S. Oliver, J. Rosa, P. Galassetti. – DOI 10.1155/2012/683680. – Text: electronic // *Experimental Diabetes Research*. – 2012. – Volume 2012, Special Issue. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/683680/>.

141. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults / G. M. Parkin, S. Kim, A. Mikhail [et al.]. – DOI 10.1007/s40520-022-02292-9 // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2023. – Volume 35(1). – P. 117-126.

142. Bakthisaran, R. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology / R. Bakthisaran, R. Tangirala, C. M. Rao // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*. – 2015. – Volume 1854, Issue 4. – P. 291-319.

143. Betancourt-Albrecht, M. Hypogonadism and diabetes / M. Betancourt-Albrecht, G. R. Cunningham. – DOI 10.1038/sj.ijir.3901031 // *International Journal of Impotence Research*. – 2003. – Volume 15, Issue 4, Supplement. – P. S14-S20.

144. Biochemical modifications of human whole saliva induced by pregnancy / E. Salvolini, R. Di Giorgio, A. Curatola [et al.]. – DOI 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10181.x // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 1998. – Volume 105, Issue 6. – P. 656-660.

145. Bloch-Damti, A. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress / A. Bloch-Damti, N. Bashan // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2005. – Volume 7, № 11-12. – P. 1553-1567.

146. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee. – DOI 10.1038/414813a // *Nature*. – 2001. – Volume 414, Issue 6865. – P. 813-820.

147. Burnstock, G. Historical review: ATP as a neurotransmitter / G. Burnstock. – DOI 10.1016/j.tips.2006.01.005 // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2006. – Volume 27, Issue 3. – P. 166-176.

148. Changes in salivary amylase and glucose in diabetes: a scoping Review / P. Pérez-Ros, E. Navarro-Flores, I. Julián-Rochina [et al] – DOI 10.3390/diagnostics11030453 // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Volume 11(3):453.

149. Chen, Y.-F. Oxidative stress enhances the production and actions of adenosine in the kidney / Y.-F. Chen, P.-L. Li, A.-P. Zou. – DOI 10.1152/ajpregu.2001.281.6.R1808 // *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2001. – Volume 281, Issue 6. – P. R1808-R1816.

150. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes / L. R. Brunham, J. K. Kruit, C. B. Verchere, M. R. Hayden. – DOI 10.1172/JCI33296 // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Volume 118, Issue 2. – P. 403-408.

151. Collection and determination of nucleotide metabolites in neonatal and adult saliva by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry / S. Al-Shehri, M. Henman, B. G. Charles [et al.]. – DOI 10.1016/j.jchromb.2013.05.001 // *Journal of Chromatography B*. – 2013. – Volume 931. – P. 140-147.

152. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes / N. Kumari, A. Khan, U. Shaikh [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.16288. – Text: electronic // *Cureus*. – 2021. – Volume 13, Issue 7. – URL: <https://www.cureus.com/articles/63933-comparison-of-testosterone-levels-in-patients-with-and-without-type-2-diabetes/>.

153. Consideration of sex as a biological variable in diabetes research across twenty years / C. M. Cherian, H. R. Reeves, D. De Silva [et al.]. – DOI 10.1186/s13293-024-00595-2 // *Biol. Sex. Differ.* – 2024. – Volume 15(1):19.

154. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample / S. A. Hall, G. R. Esche, A. B. Araujo [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2008-0021 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Volume 93, Issue 10. – P. 3870-3877.

155. Cotargeting Stress-Activated Hsp27 and Autophagy as a Combinatorial Strategy to Amplify Endoplasmic Reticular Stress in Prostate Cancer / M. Kumano, J. Furukawa, M. Shiota [et al.]. – DOI 10.1158/1535-7163.MCT-12-0072 // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2012. – Volume 11, Issue 8. – P. 1661-1671.
156. Cuajungco, M. P. Zinc: Multidimensional Effects on Living Organisms / M. P. Cuajungco, M. S. Ramirez, M. E. Tolmasky. – DOI 10.3390/biomedicines9020208 // *Biomedicines*. – 2021. – Volume 9, Issue 2. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/208>.
157. Dehlendorff, C. Sex Disparities in Stroke: Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men / C. Dehlendorff, K. K. Andersen, T. S. Olsen. – DOI 10.1161/jaha.115.001967. – Text: electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Volume 4, Issue 7. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.001967>.
158. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives / H. Kasai, H. Hayami, Z. Yamaizumi [et al.]. – DOI 10.1093/nar/12.4.2127 // *Nucleic Acids Research*. – 1984. – Volume 12, Issue 4. – P. 2127-2136.
159. Dezayee, Z. M. Saliva C-reactive protein as a biomarker of metabolic syndrome in diabetic patients / Z. M. Dezayee, M. S. Al-Nimer – DOI 10.4103/0970-9290.191887 // *Indian J. Dent. Res.* – 2016. – Volume 27(4). – P. 388-391.
160. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications / T. Pfaffe, J. Cooper-White, P. Beyerlein [et al.]. – DOI 10.1373/clinchem.2010.153767 // *Clinical Chemistry*. – 2011. – Volume 57, Issue 5. – P. 675-687.
161. Dianzani, M. U. Biochemical aspects of fatty liver / M. U. Dianzani // *Hepatotoxicology* / edited by R. G. Meeks, S. D. Harrison, R. J. Bull. – Boca Raton, FL : CRC Press, 1991. – Chapter 8. – P. 327-400.
162. Differential expression of α B-crystallin and evidence of its role as a mediator of matrix gene expression in osteoarthritis / S. Lambrecht, G. Verbruggen, D.

Elewaut, D. Deforce. – DOI 10.1002/art.24152 // *Arthritis and Rheumatology*. – 2009. – Volume 60, Issue 1. – P. 179-188.

163. Diminished Adenosine A1 Receptor Expression in Pancreatic α -Cells May Contribute to the Pathology of Type 1 Diabetes / L. Yip, C. Taylor, C. C. Whiting, C. G. Fathman. – DOI 10.2337/db13-0614 // *Diabetes*. – 2013. – Volume 62, Issue 12. – P. 4208-4219.

164. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria / C. Borrás, J. Gambini, R. López-Grueso [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2009.09.007. // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Volume 1802(1). – P. 205–211.

165. Distinction of Structural Reorganisation and Ligand Binding in the T \leftrightarrow R Transition of Insulin on the Basis of Allosteric Models / E. Jacoby, P. Krüger, Y. Karataş, A. Wollmer. – DOI 10.1515/bchm3.1993.374.7-12.877 // *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. – 1993. – Volume 374, Issue 9. – P. 877-885.

166. Divergent antioxidant capacity of human islet cell subsets: A potential cause of beta-cell vulnerability in diabetes and islet transplantation / A. Miki, C. Ricordi, Y. Sakuma [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0196570. – Text: electronic // *PLoS One*. – 2018. – Volume 13, Issue 5. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196570>.

167. Dunn, M. F. Zinc-Ligand Interactions Modulate Assembly and Stability of the Insulin Hexamer – A Review / M. F. Dunn. – DOI 10.1007/s10534-005-3685-y // *BioMetals*. – 2005. – Volume 18, Issue 4. – P. 295-303.

168. Effect of methylglyoxal modification on the structure and properties of human small heat shock protein HspB6 (Hsp20) / L. K. Muranova, M. M. Perfilov, M. V. Serebryakova, N. B. Gusev. – DOI 10.1007/s12192-016-0686-4 // *Cell Stress and Chaperones*. – 2016. – Volume 21, Issue 4. – P. 617-629.

169. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human / A. D. Mata, D. Marques, S. Rocha [et al.]. – DOI

10.1023/B:MCBI.0000028748.40917.6f // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2004. – Volume 261, Issue 1. – P. 137-142.

170. Effects of Melatonin-Aided Therapy on the Glutathione Antioxidant System Activity and Liver Protection / S. S. Popov, K. K. Shulgin, T. N. Popova [et al.]. – DOI 10.1002/jbt.21705 // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. - 2015. – Volume 29, Issue 10. – P. 449-457.

171. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / R. Jayawardena, P. Ranasinghe, P. Galappaththy [et al.]. – DOI 10.1186/1758-5996-4-13. – Text: electronic // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2012. – Volume 4. – URL: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-4-13>.

172. Eltzschig, H. K. Purinergic Signaling during Inflammation / H. K. Eltzschig, M. V. Sitkovsky, S. C. Robson. – DOI 10.1056/NEJMra1205750 // New England Journal of Medicine. – 2012. – Volume 367, Issue 24. – P. 2322-2333.

173. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients / M. Shirzaiy, F. Heidari, Z. Dalirsani [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2013.02.025 // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – V. 9(4). – P. 332-336.

174. Females Live Longer than Males: Role of Oxidative Stress / J. Viña, J. Gambini, R. López-Grueso [et al.]. – DOI 10.2174/138161211798764942 // Current Pharmaceutical Design. – 2011. – Volume 17, Issue 36. – P. 3959-3965.

175. Gender differences in healthcare utilization and medical indicators among patients with diabetes. / V. Shalev, G. Chodick, A. D. Heymann, E. Kokia. – URL 10.1016/j.puhe.2004.03.004 // Public Health. – 2005. – Volume 119, Issue 1. – P. 45-49.

176. Geschlechtsspezifische Aspekte bei Prädiabetes und Diabetes mellitus – klinische Empfehlungen (Update 2023) / A. Kautzky-Willer, M. Leutner, H. Abrahami [et al.]. – DOI 10.1007/s00508-023-02185-5 // Wiener klinische Wochenschrift. – 2023. – Volume 135, Supplement 1. – P. 275-285.

177. Giacco, F. Oxidative Stress and Diabetic Complications / F. Giacco, M. Brownlee. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545 // Circulation Research. – 2010. – Volume 107, Issue 9. – P. 1058-1070.

178. Glutathione System and Activity of NADPH-Generating Enzymes in the Liver of Intact Rats and Animals with Toxic Hepatitis Receiving Melatonin / A. N. Pashkov, S. S. Popov, A. V. Semenikhina, T. I. Rakhmanova. – DOI 10.1007/s10517-005-0346-7 // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Volume 139, Issue 5. – P. 565-568.

179. Harper's Illustrated Biochemistry / V. W. Rodwell, D. A. Bender, K. M. Botham [et al.]. – 30th edition. – New-York : McGraw Hill, 2015. – 832 p.

180. Heat-shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor / L. Ravagnan, S. Gurbuxani, S. A. Susin [et al.]. – DOI 10.1038/ncb0901-839 // Nature Cell Biology. – 2001. – Volume 3, № 9. – P. 839-843.

181. Hegde, M. THE ORAL BLOODSTREAM AS A POWERFUL BIOMARKER OF DENTAL CARIES – AN OVERVIEW / M. Hegde, D. Tahiliani, N. D. Hegde // Bhavnagar University's Journal of Dentistry. – 2014. – Volume 4, Issue 2. – P. 51-56.

182. Henderson, J. F. Nucleotide metabolism. An introduction / J. F. Henderson, A. R. P. Paterson. – New York ; London : Academic Press, 2014. – 322 p. – ISBN 978-1483240510.

183. Henquin, J. C. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation / J. C. Henquin. – DOI 10.1007/s00125-009-1314-y // Diabetologia. – 2009. – Volume 52, Issue 5. – P. 739-751.

184. Hogan, P. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002 / P. Hogan, T. Dall, P. Nikolov. – DOI 10.2337/diacare.26.3.917 // Diabetes Care. – 2003. – Volume 26, Issue 3. – P. 917-932.

185. Højlund, K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance / K. Højlund. – Text: electronic // Danish Medical Journal. – 2014. – Volume 61, Issue 7. – URL:

<https://ugeskriftet.dk/dmj/metabolism-and-insulin-signaling-common-metabolic-disorders-and-inherited-insulin-resistance>.

186. Holmgren, A. Thioredoxin Catalyzes the Reduction of Insulin Disulfides by Dithiothreitol and Dihydrolipoamide / A. Holmgren. – DOI 10.1016/S0021-9258(19)83562-7 // *Journal of Biological Chemistry*. – 1979. – Volume 254, Issue 19. – P. 9627-9632.

187. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil. – DOI 10.1038/nature05485 // *Nature*. – 2006. – Volume 444, Issue 7121. – P. 860-867.

188. Hsp27 negatively regulates cell death by interacting with cytochrome c / J.-M. Bruey, C. Ducasse, P. Bonniaud [et al.]. – DOI 10.1038/35023595 // *Nature Cell Biology*. – 2000. – Volume 2, № 9. – P. 645-652.

189. Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases / T. V. Fiorentino, A. Prioletta, P. Zuo, F. Folli. – DOI 10.2174/1381612811319320005 // *Current Pharmaceutical Design*. – 2011. – Volume 19, Issue 32. – P. 5695-5703.

190. Identification of Biomarkers for Preeclampsia Based on Metabolomics / M. Yao, Y. Xiao, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.2147/CLEP.S353019 // *Clinical Epidemiology*. – 2022. – Volume 14. – P. 337-360.

191. Implication of salivary biochemical parameters for diagnosis and prognosis of type 2 diabetes mellitus / S. Shrestha, S. Pokhrel, A. Poudel [et al.]. – DOI 10.1155/2022/1781613 // *Int. J. Anal. Chem.* – 2022. – Volume 2022:1781613

192. Increased Diene Conjugates in Diabetic Subjects with Microangiopathy / P. E. Jennings, A. F. Jones, C. M. Florkowski [et al.]. – DOI 10.1111/j.1464-5491.1987.tb00908.x // *Diabetic Medicine*. – 1987. – Volume 4, Issue 5. – P. 452-456.

193. Influence of gender in diabetes mellitus and its complication / T. Ciarambino, P. Crispino, G. Leto [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23168850 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Volume 23(16):8850.

194. Interindividual variation, correlations, and sex-related differences in the salivary biochemistry of young healthy adults / A. Prodan, H. S. Brand, A. J. Ligtenberg [et al] – DOI 10.1111/eos.12182 // Eur. J. Oral Sci. – 2015. – Volume 123(3):149-57.

195. Insulin Restores Metabolic Function in Cultured Cortical Neurons Subjected to Oxidative Stress / A. I. Duarte, T. Proença, C. R. Oliveira [et al.]. – DOI 10.2337/db06-0030 // Diabetes. – 2006. – Volume 55, Issue 10. – P. 2863-2870.

196. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors / B. B. Fredholm, A. P. Uzman, K. A. Jacobson [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2001. – Volume 53, Issue 4. – P. 527-552.

197. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy / E. Schmitt, M. Gehrman, M. Brunet [et al.]. – DOI 10.1189/jlb.0306167 // Journal of Leukocyte Biology. – 2007. – Volume 81, Issue 1. – P. 15-27.

198. Isganaitis, E. Fast Food, Central Nervous System Insulin Resistance, and Obesity / E. Isganaitis, R. H. Lustig. – DOI 10.1161/01.ATV.0000186208.06964.91 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2005. – Volume 25, Issue 12. – P. 2451-2462.

199. Kaufman, E. The Diagnostic Applications of Saliva – A Review / E. Kaufman, I. B. Lamster. – DOI 10.1177/154411130201300209 // Critical Reviews in Oral Biology and Medicine. – 2002. – Volume 13, Issue 2. – P. 197-212.

200. Kelly, D. M. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease / D. M. Kelly, T. H. Jones. – DOI 10.1530/JOE-12-0455 // Journal of Endocrinology. – 2013. – Volume 217, Issue 3. – P. R25-45

201. Kolb, H. Insulin and aging – a disappointing relationship / H. Kolb, K. Kempf, S. Martin. – DOI 10.3389/fendo.2023.1261298. – Text: electronic // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Volume 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1261298/full>.

202. Krebs, N. F. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N. F. Krebs, K. M. Hambidge // *BioMetals*. – 2001. – Volume 14. – Issue 3-4. – P. 397-412.

203. Kuz'menko, A. I. Free-Radial Oxidation of Lipids in Human Serum as a Function of Vitamin E Content / A. I. Kuz'menko, E. P. Klimenko, G. V. Donchenko. – DOI 10.1007/BF02446992 // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 1997. – Volume 124. – P. 885-887. {Вместо pycc!!!}

204. Ladgotra, A. Estimation of Salivary and Serum Biomarkers in Diabetic and Non Diabetic Patients – A Comparative Study / A. Ladgotra, P. Verma, S. A. S. Raj. – DOI 10.7860/JCDR/2016/19135.7995 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Volume 10, Issue 6. – P. ZC56-ZC61.

205. Lee, D.-H. The Beneficial Effect of Glycemic Control against Adverse Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease / D.-H. Lee. – DOI 10.4093/dmj.2023.0165 // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2023. – Volume 47, Issue 4. – P. 484-486.

206. Lelj-Garolla, B. Self-association and Chaperone Activity of Hsp27 Are Thermally Activated / B. Lelj-Garolla, A. G. Mauk. – DOI 10.1074/jbc.M512553200 // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Volume 281, Issue 12. – P. 8169-8174.

207. LeRoith, D. β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities / D. LeRoith. – DOI 10.1016/S0002-9343(02)01276-7 // *The American Journal of Medicine*. – 2002. – Volume 113, Issue 6, Supplement. – P. 3-11.

208. Linden, J. Adenosine in tissue protection and tissue regeneration / J. Linden. – DOI 10.1124/mol.105.011783 // *Molecular Pharmacology*. – 2005. – Volume 67, Issue 5. – P. 1385-1387.

209. Links Between Insulin Resistance, Adenosine A2B Receptors, and Inflammatory Markers in Mice and Humans / R. A. Figler, G. Wang, S. Srinivasan [et al.]. – DOI 10.2337/db10-1070 // *Diabetes*. – 2011. – Volume 60, Issue 2. – P. 669-679.

210. Lipidome characterisation and sex-specific differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus / M. Barranco-Altirriba, N. Alonso, R. J. M. Weber [et al]. – DOI 10.1186/s12933-024-02202-5 // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Volume 23(1):109.
211. Loeffler I. Sex-related aspects in diabetic kidney disease-an update / I. Loeffler, N. Ziller. – DOI 10.3390/jcm12082834 // *J. Clin. Med.* – 2023. – Volume 12(8):2834.
212. Lunec, J. ESCODD: European Standards Committee on Oxidative DNA Damage / J. Lunec. – DOI 10.1080/10715769800300651 // *Free Radical Research.* – 1998. – Volume 29, Issue 6. – P. 601-608.
213. Malicka, B. Salivary lactate dehydrogenase and aminotransferases in diabetic patients / B. Malicka, K. Skoskiewicz-Malinowska, U. Kaczmarek. – DOI 10.1097/MD.0000000000005211. – Text: electronic // *Medicine.* – 2016. – Volume 95, Issue 47. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/11220/salivary_lactate_dehydrogenase_and.10.aspx.
214. Mammalian Small Stress Proteins Protect against Oxidative Stress through Their Ability to Increase Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Activity and by Maintaining Optimal Cellular Detoxifying Machinery / X. Préville, F. Salvemini, S. Giraud [et al.]. – DOI 10.1006/excr.1998.4347 // *Experimental Cell Research.* – 1999. – Volume 247, Issue 1. – P. 61-78.
215. Martínez L. M. Trace elements in saliva as markers of type 2 diabetes mellitus. Biological trace element research / L. M. Martínez, D. M. Pagán, P. L. Jornet. – DOI 10.1007/s12011-018-1326-x // 2018. – Volume 186(2). – P. 354-360.
216. Mauvais-Jarvis, F. The Role of Estrogens in Control of Energy Balance and Glucose Homeostasis / F. Mauvais-Jarvis, D. J. Clegg, A. L. Hevener. – DOI 10.1210/er.2012-1055 // *Endocrine Reviews.* – 2013. – Volume 34, Issue 3. – P. 309-338.
217. Mechanisms by which glucose can control insulin release independently from its action on adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in mouse B cells / M.

Gembal, P. Detimary, P. Gilon [et al.]. – DOI 10.1172/JCI116308 // Journal of Clinical Investigation. – 1993. – Volume 91, Issue 3. – P. 871-880.

218. Menopause in Type 1 Diabetic Women. Is it Premature? / J. S. Dorman, A. R. Steenkiste, T. P. Foley [et al.]. – DOI 10.2337/diabetes.50.8.1857 // Diabetes. – 2001. – Volume 50, Issue 8. – P. 1857-1862.

219. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis / S. Li, Y. Zhao, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1155/2020/4732021. – Text: electronic // International Journal of Endocrinology. – 2020. – Volume 2020. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2020/4732021/>.

220. Mitchell, T. Sex differences in redox homeostasis in renal disease. – DOI 10.1016/j.redox.2020.101489 / T. Mitchell, C. De Miguel, E. Y. Gohar // Redox Biol. – 2020. – Volume 31:101489.

221. Mocchegiani, E., Malavolta, M. Zinc–gene interaction related to inflammatory/immune response in ageing / E. Mocchegiani, M. Malavolta. – DOI 10.1007/s12263-008-0085-2. // Genes Nutr. – 2008. – Volume 3. – P. 61–75.

222. Navigating the future of diabetes: innovative nomogram models for predicting all-cause mortality risk in diabetic nephropathy / S. Wu, H. Wang, D. Pan [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-024-03563-5 // BMC Nephrol. – 2024. – Volume 25(1):127.

223. Non-invasive blood glucose monitoring technology in diabetes management: review / J. C. Moses, S. Adibi, N. Wickramasinghe [et al.]. – DOI 10.21037/mhealth-23-9. // Mhealth. – 2023. – Volume 10:9.

224. Non-invasive monitoring of saliva can be used to identify oxidative stress biomarkers in preterm and term newborn infants / A. Solaz-García, I. Lara-Cantón, C. Peña-Bautista [et al.]. – DOI 10.1111/apa.16073 // Acta Paediatr. – 2021. – Volume 110(12). – P. 3255-3260.

225. Novel Antioxidant, Deethylated Ethoxyquin, Protects against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Apoptosis / I. Y. Iskusnykh, E. D. Kryl'skii, D. A. Brazhnikova [et al.]. –

DOI 10.3390/antiox10010122. – Text: electronic // Antioxidants. – 2021. – Volume 10, Issue 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/1/122>.

226. Ohtani, M. Possible involvement of A_{2A} and A₃ receptors in modulation of insulin secretion and β cell survival in mouse pancreatic islets / M. Ohtani, T. Oka, K. Ohura. – DOI 10.1016/j.ygcen.2013.02.011 // General and Comparative Endocrinology. – 2013. – Volume 187. – P. 86-94.

227. Om, A.-S. Dietary Zinc Deficiency Alters 5 α -Reduction and Aromatization of Testosterone and Androgen and Estrogen Receptors in Rat Liver / A.-S. Om, K.-W. Chung // Journal of Nutrition. – 1996. – Volume 126, Issue 4. – P. 842-848.

228. Oxidative status and citrate concentration in rat tissues during experimental hyperthyroidism and melatonin treatment / S. S. Popov, A. N. Pashkov, T. N. Popova [et al.]. – DOI 10.1007/s10517-007-0289-2 // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Volume 144, Issue 2. – P. 203-206.

229. Oxidative stress in diabetic pregnancy: SOD, CAT and GSH-Px activity and lipid peroxidation products / A. Djordjevic, S. Spasic, A. Jovanovic-Galovic [et al.]. – DOI 10.1080/jmf.16.6.367.372 // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2004. – Volume 16, Issue 6. – P. 367-372.

230. Oxidative Stress Is Inherent in Prostate Cancer Cells and Is Required for Aggressive Phenotype / B. Kumar, S. Koul, L. Khandrika [et al.]. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-5259 // Cancer Research. – 2008. – Volume 68, Issue 6. – P. 1777-1785.

231. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy / J. Rojas, V. Bermudez, J. Palmar [et al.]. – DOI 10.1155/2018/9601801. – Text: electronic // Journal of Diabetes Research. – 2018. – Volume 2018. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/9601801/>.

232. Pathological overproduction: the bad side of adenosine / P. A. Borea, S. Gessi, S. Merighi [et al.]. - DOI 10.1111/bph.13763 // British Journal of Pharmacology. – 2017. – Volume 174, Issue 13. – P. 1945-1960.

233. Peschke, E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon / E. Peschke, I. Bähr, E. Mühlbauer. – DOI

10.3390/ijms14046981 // International Journal of Molecular Sciences. – 2013. – Volume 14, Issue 4. – P. 6981-7015.

234. Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art / P. A. Borea, S. Gessi, S. Merighi [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00049.2017 // Physiological Reviews. – 2018. – Volume 98, Issue 3. – P. 1591-1625.

235. Pockley, A. G. Heat shock proteins in health and disease therapeutic targets or therapeutic agents / A. G. Pockley. – DOI 10.1017/S1462399401003556. – Text: electronic // Expert Reviews in Molecular Medicine. – 2001. – Volume 3, Issue 23. – URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/abs/heat-shock-proteins-in-health-and-disease-therapeutic-targets-or-therapeutic-agents/21095BFDB742E7876E4D1FDBF33E971C>.

236. Poitout, V. Minireview: Secondary β -Cell Failure in Type 2 Diabetes – A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity / V. Poitout, R. P. Robertson. – DOI 10.1210/endo.143.2.8623 // Endocrinology. – 2002. – Volume 143, Issue 2. – P. 339-342.

237. Polyol pathway mediates high glucose-induced collagen synthesis in proximal tubule / A. J. Bleyer, P. Fumo, E. R. Snipes [et al.]. – DOI 10.1038/ki.1994.88 // Kidney International. – 1994. – Volume 45, Issue 3. – P. 659-666.

238. Prentki, M. Islet β cell failure in type 2 diabetes / M. Prentki, C. J. Nolan. – DOI 10.1172/JCI29103 // Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Volume 116, Issue 7. – P. 1802-1812.

239. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) / I. Dedov, M. Shestakova, M. M. Benedetti [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2016.02.010 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – Volume 115. – P. 90-95.

240. Promene biohemijskog sastava salive kod dijabetičara / B. Anđelski-Radičević, S. Mirković, T. Todorović, O. Zelić // Stomatološki glasnik Srbije. – 2006. – Volume 53. – P. 209-216.

241. Raju, M. Cell-penetrating Chaperone Peptide Prevents Protein Aggregation And Protects Against Cell Apoptosis / M. Raju, P. Santhoshkumar, K. K. Sharma. – DOI 10.1002/adbi.201700095. – Text: electronic // Advanced Biosystems. – 2018. – Volume 2, Issue 1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adbi.201700095>.

242. Rao, P. M. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men / P. M. Rao, D. M. Kelly, T. H. Jones. – DOI 10.1038/nrendo.2013.122 // Nature Reviews Endocrinology. – 2013. – Volume 9, № 8. – P. 479-493.

243. Reaven, G. M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven. – DOI 10.1152/physrev.1995.75.3.473 // Physiological Reviews. – 1995. – Volume 75, Issue 3. – P. 473-486.

244. Regulation of DNA Replication after Heat Shock by Replication Protein A-Nucleolin Interactions / Y. Wang, J. Guan, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M100874200 // Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Volume 276, Issue 23. – P. 20579-20588.

245. Regulation of erythrocyte antioxidant enzyme activities in athletes during competition and short-term recovery / P. Tauler, I. Gimeno, A. Aguiló [et al.]. – DOI 10.1007/s004249900125 // Pflügers Archiv. – 1999. – Volume 438, Issue 6. – P. 782-787.

246. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes / M. Ohara, T. Fukui, M. Ouchi [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2016.09.025 // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2016. – Volume 122. – P. 62-70.

247. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis / S. J. Marshall, S. J. H. Biddle, T. Gorely [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ijo.0802706 // International Journal of Obesity. – 2004. – Volume 28, Issue 10. – P. 1238-1246.

248. Richter, K. The Heat Shock Response: Life on the Verge of Death / K. Richter, M. Haslbeck, J. Buchner. – DOI 10.1016/j.molcel.2010.10.006 // *Molecular Cell*. – 2010. – Volume 40, Issue 2. – P. 253-266.
249. Robinson, D. A. Administration of ATP-MgCl₂ after Trauma-, Hemorrhage and Resuscitation Restores the Depressed Cardiac Performance / D. A. Robinson, P. Wang, I. H. Chaudry // *Journal of Surgical Research*. – 1997. – Volume 69, Issue 1. – P. 159-165.
250. Rodwell, V. W. Porphyrins & Bile Pigments / V. W. Rodwell, R. K. Murray // *Harper's Illustrated Biochemistry* / V. W. Rodwell, D. A. Bender, K. M. Botham [et al.]. – 30th edition. – New-York : McGraw Hill, 2015. – Chapter 31. – P. 323-338.
251. Role of Testosterone in the Pathogenesis, Progression, Prognosis and Comorbidity of Men With Chronic Kidney Disease / P. Dousdampanis, K. Trigka, C. Fourtounas, J. M. Bargman. – DOI 10.1111/1744-9987.12101 // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2013. – Volume 18, Issue 3. – P. 220-230.
252. Saliva as a diagnostic bio fluid – Review / B. A. Krishna, G. Ashalatha, V. P. Baghirath [et al.] // *Journal of Orofacial Sciences*. – 2010. – Volume 2, Issue 3. – P. 66-70.
253. Saliva-based diagnostic approach for diabetes mellitus: a step towards non-invasive detection - a scoping review / N. Cenzato, F. Cazzaniga, C. Maspero [et al.]. – DOI 10.26355/eurrev_202312_34806 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2023 – Volume 27(24). – P. 12080-12087.
254. Saliva diagnostics – Current views and directions / K. E. Kaczor-Urbanowicz, C. M. Carreras-Presas, K. Aro [et al.]. – DOI 10.1177/1535370216681550 // *Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Volume 242, Issue 5. – P. 459-472.
255. Salivary lipids: A review / J. Matczuk, M. Żendzian-Piotrowska, M. Maciejczyk, K. Kurek // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – Volume 26, Issue 6. – P. 1021-1029.

256. Salivary variables in relation to tobacco smoking and female sex steroid hormone-use in 30 to 59-year-old women / M. A. Laine, L. A. Sewón, S. M. Karjalainen [et al.]. – DOI 10.1080/000163502760148016 // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2002. – Volume 60, Issue 4. – P. 237-240.
257. Samuel, V. T. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism / V. T. Samuel, K. F. Petersen, G. I. Shulman. - DOI 10.1016/s0140-6736(10)60408-4 // *The Lancet*. – 2010. – Volume 375, Issue 9733. – P. 2267-2277.
258. Sands, W. A. Adenosine receptors and the control of endothelial cell function in inflammatory disease / W. A. Sands, T. M. Palmer. – DOI 10.1016/j.imlet.2005.04.005 // *Immunology Letters*. – 2005. – Volume 101, Issue 1. – P. 1-11.
259. Serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-dG) levels are elevated in diabetes patients / J. Sun, X. Lou, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s13410-015-0301-8 // *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. – 2015. – Volume 35, Issue 3. – P. 368-373.
260. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction / S. Ghazi, W. Zohdy, Y. ElKhat, R. Shamloul. – DOI 10.1111/j.1439-0272.2012.01292.x // *Andrologia*. – 2012. – Volume 44, Issue 6. – P. 373-380.
261. Sex-related differences in diabetic kidney disease: A review on the mechanisms and potential therapeutic implications / F. Piani, I. Melena, K. L. Tommerdahl [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2020.107841 // *J. Diabetes Complications*. – 2021. – Volume 35(4):107841.
262. Sexual dimorphism in mitochondrial dysfunction and diabetes mellitus: evidence from a population-based cohort study / S. Wang, J. Guo, X. Liu [et al.]. – DOI 10.1186/s13098-023-01090-1 // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2023. – Volume 15(1):114.
263. Shah, M. S. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes / M. S. Shah, M. Brownlee. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923 // *Circulation Research*. – 2016. – Volume 118, Issue 11. – P. 1808-1829.

264. Spielmann, N. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives / N. Spielmann, D. T. Wong. – DOI 10.1111/j.1601-0825.2010.01773.x // *Oral Diseases*. – 2011. – Volume 17, Issue 4. – P. 345-354.

265. Status of serum and salivary levels of superoxide dismutase in type 2 diabetes mellitus with oral manifestations: a case control study / M. Madi, S. Babu, S. Kumari [et al.]. – DOI 10.4314/ejhs.v26i6.4 // *Ethiop. J. Health Sci.* – 2016. – Volume 26(6). – P. 523-532

266. Stimulation of adenosine A₁ receptor prevents oxidative injury in H9c2 cardiomyoblasts: Role of Gβγ-mediated Akt and ERK1/2 signaling / S. Mangmool, E. T. H. Kyaw, N. Nuamnaichati [et al.]. – DOI 10.1016/j.taap.2022.116175. – Text: electronic // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2022. – Volume 451. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X22003209>.

267. Studd, J. W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens / J. W. Studd. – DOI 10.3109/13697137.2011.609285 // *Climacteric*. – 2011. – Volume 14, Issue 6. – P. 637-642.

268. Suzuki, H. Protein–protein interactions in the mammalian brain / H. Suzuki. – DOI 10.1113/jphysiol.2006.115717 // *The Journal of Physiology*. – 2006. – Volume 575, Issue 2. – P. 373-377.

269. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes / V. Muraleedharan, H. Marsh, D. Kapoor [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-13-0321 // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – Volume 169, Issue 6. – P. 725-733.

270. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin, and the Development of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men: Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study / R. K. Stellato, H. A. Feldman, O. Hamdy [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.23.4.490 // *Diabetes Care*. – 2000. – Volume 23, Issue 4. – P. 490-494.

271. The Antioxidative Role of Chaperone-Mediated Autophagy as a Downstream Regulator of Oxidative Stress in Human Diseases / S. Le, X. Fu, M. Pang [et al.]. – DOI 10.1177/15330338221114178. – Text: electronic // *Technology in Cancer*

Research & Treatment. – 2021. – Volume 21. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15330338221114178>.

272. The Chaperone Balance Hypothesis: The Importance of the Extracellular to Intracellular HSP70 Ratio to Inflammation-Driven Type 2 Diabetes, the Effect of Exercise, and the Implications for Clinical Management / M. Krause, T. G. Heck, A. Bittencourt [et al.]. – DOI 10.1155/2015/249205. – Text: electronic // Mediators Inflamm. – 2015. – Volume 2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/249205/>.

273. The functions and regulation of heat shock proteins; key orchestrators of proteostasis and the heat shock response / B. J. Lang, M. E. Guerrero, T. L. Prince [et al.]. – DOI 10.1007/s00204-021-03070-8 // Archives of Toxicology. – 2021. – Volume 95. – P. 1943-1970.

274. The pancreatic β -cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes / A. Nadal, P. Alonso-Magdalena, S. Soriano [et al.]. – DOI 10.1016/j.mce.2009.02.016 // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2009. – Volume 304, Issue 1-2. – P. 63-68.

275. The relationship between chronic glycaemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus / P. H. Whiting, A. Kalansooriya, I. Holbrook, [et al.]. – DOI 10.1080/09674845.2008.11732800 // British Journal of Biomedical Science. – 2008. – Volume 65, Issue 2. – P. 71-74.

276. The Role of Apoptosis in the Normal Aging Brain, Skeletal Muscle, and Heart / M. Pollack, S. Phaneuf, A. Dirks, C. Leeuwenburgh. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02086.x // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – Volume 959. – P. 93-107.

277. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus / G. Bjørklund, M. Dadar, L. Pivina [et al.]. – DOI 10.2174/0929867326666190902122155 // Current Medicinal Chemistry. – 2020. – Volume 27, Issue 39. – P. 6643-6657.

278. Tiffée, J. C. Immunolocalization of stress proteins and extracellular matrix proteins in the rat tibia / J. C. Tiffée, J. P. Griffin, L. F. Cooper. – DOI 10.1054/tice.2000.0097 // *Tissue and Cell*. – 2000. – Volume 32, Issue 2. – P. 141-147.

279. Tosun, D. A. Identification of Genetic Alterations in Periodontitis Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus / D. A. Tosun, A. Karadağ. – DOI 10.52037/eads.2022.0041 // *EADS*. – 2022. – Volume 49, Issue 3. – P. 101-107.

280. Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in postmenopausal women / A. Sciacqua, M. Perticone, E. J. Tassone [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.06.069 // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Volume 197. – P. 271-275.

281. Urinary 8-OH-dG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics / L. L. Wu, C.-C. Chiou, P.-Y. Chang, J. T. Wu. – DOI 10.1016/j.cccn.2003.09.010 // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Volume 339, Issue 1-2. – P. 1-9.

282. Wang, Z. Mechanisms of biphasic insulin-granule exocytosis – roles of the cytoskeleton, small GTPases and SNARE proteins / Z. Wang, D. C. Thurmond. – DOI 10.1242/jcs.034355 // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Volume 122, Issue 7. – P. 893-903.

283. Wong, D. T. W. Salivaomics / D. T. W. Wong. – DOI 10.14219/jada.archive.2012.0339 // *The Journal of the American Dental Association*. – 2012. – Volume 143, Supplement 10. – P. 19S-24S.

284. Xu Y.X.Z. Prohibitin: a prime candidate for a pleiotropic effector that mediates sex differences in obesity, insulin resistance, and metabolic dysregulation / Y.X.Z. Xu, G. Bassi, S. Mishra. – DOI 10.1186/s13293-019-0239-5 // *Biol. Sex. Differ.* – 2019. – Volume 22;10(1):25.

285. Yegutkin, G. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade / G. G. Yegutkin // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. – 2008. – Volume 1783, Issue 5. – P. 673-694.

286. Zhang, W. Noninvasive glucose monitoring using saliva nano-biosensor / W. Zhang, Y. Du, M. L. Wang. – DOI 10.1016/j.sbsr.2015.02.002 // Sensing and Bio-Sensing Research. – 2015. – Volume 4. – P. 23-29.

287. Zhang, Y. Adenosine-Dependent Induction of Glutathione Peroxidase 1 in Human Primary Endothelial Cells and Protection Against Oxidative Stress / Y. Zhang, D. E. Handy, J. Loscalzo. – DOI 10.1161/01.RES.0000164401.21929.CF // Circulation Research. – 2005. – Volume 96, Issue 8. – P. 831-837.

288. Zimmermann, H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides / H. Zimmermann. – DOI 10.1007/s002100000309 // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2000. – Volume 362, Issue 4-5. – P. 299-309.

289. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial / W. A. Brooks, M. Yunus, M. Santosham [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(04)16252-1 // The Lancet. – 2004. – Volume 363, Issue 9422. – P. 1683-1688.

290. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes / X. Miao, W. Sun, Y. Fu [et al.]. – DOI 10.1007/s11684-013-0251-9 // Frontiers of Medicine. – 2013. – Volume 7. – P. 31-52.

291. Zinc in innate and adaptive tumor immunity / E. John, T. C. Laskow, W. J. Buchser [et al.]. – DOI 10.1186/1479-5876-8-118. – Text: electronic // Journal of Translational Medicine. – 2010. – Volume 8. – URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-8-118>.

292. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism / J. Olechnowicz, A. Tinkov, A. Skalny, J. Suliburska // The Journal of Physiological Sciences. – 2018. – Volume 68. – P. 19-31.