

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
В.А. БОНДАРЕНКО»

*На правах рукописи*

Молчанов Максим Константинович

**Показатели элементного гомеостаза, метаболизма костной ткани в  
норме и при нарушениях углеводного обмена  
(клинико-экспериментальное исследование)**

1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
профессор Нотова С.В.

**Оренбург – 2026**

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА .....	11
1.1 Роль химических элементов для нормального функционирования организма .....	11
1.2 Адаптация и дезадаптация в патогенезе различных гипергликемических состояний .....	17
1.3 Роль минерального обмена в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии .....	22
1.4 Значение химических элементов в костном метаболизме.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	35
2.1 Общая характеристика клинической части исследования.....	35
2.2 Общая характеристика экспериментальной части исследования.....	38
2.3 Методы исследований .....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	44
3.1 Клинико-морфофункциональные характеристики и адаптационный потенциал у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена.....	44
3.2 Показатели биохимического анализа и маркеры состояния метаболических процессов в костной ткани у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена.....	50
3.3 Закономерности формирования элементного гомеостаза у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена .....	55
3.3.1 Оценка общего содержания химических элементов в сыворотке крови исследуемых пациентов.....	55
3.3.2 Оценка общего содержания химических элементов в слюне исследуемых пациентов.....	59

3.4 Особенности интегративных процессов у пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена .....	62
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	72
4.1 Морфометрические и биохимические показатели лабораторных крыс в норме и при моделировании нарушений углеводного обмена .....	72
4.2 Оценка общего содержания химических элементов в организме лабораторных крыс в норме и при моделировании нарушениях углеводного обмена.....	75
4.3 Оценка химических форм железа в сыворотке крови лабораторных животных в норме и при моделировании нарушений углеводного обмена ...	79
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	82
ВЫВОДЫ.....	98
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	101

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – адаптационный потенциал  
В/Б – внутрибрюшино  
ВЖД – высокожировая диета  
Г – глюкоза  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИМТ – индекс массы тела  
КА – коэффициент атерогенности  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МОК – минутный объем крови  
ОБ – общий белок  
ОР – общий рацион  
ПД – пульсовое давление  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
САД – систолическое артериальное давление  
СОК – систолический объем крови  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СТЗ – стрептозотоцин  
ТГ – триглицериды  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
Х – холестерин  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
НОМА-IP – индекс инсулинорезистентности

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на значительные достижения в области физиологии и медицины, проблема гипергликемии продолжает оставаться актуальной. Пациенты с различным уровнем нарушений углеводного обмена имеют повышенный риск развития ряда заболеваний, в частности, патологий костной ткани. Это связано с тем, что при гипергликемии происходит накопление конечных продуктов гликирования и развивается гипергомоцистеинемия, которые увеличивают апоптоз остеоцитов, уменьшают костеобразование и замедляют костное ремоделирование (Qiu H.L. et al., 2023; Sheu A. et al., 2022; Нуруллина Г.М. и Ахмадуллина Г.И., 2017). По этой причине для пациентов с гипергликемией протезирование зубов с опорой на дентальные имплантаты небезопасно, так как увеличивается риск развития в послеоперационном периоде инфекционно-воспалительных осложнений с оголением конструктивных элементов имплантов и угрозой их отторжения. Кроме того, пациенты с диабетом также имеют повышенный риск развития таких заболеваний как гингивит и пародонтит (Mauri-Obradors E. et al., 2017; Матчин А.А. и др., 2019; Павлова О.Н., 2021).

Согласно современным представлениям, существует тесная связь между уровнем гликемии, метаболизмом костной ткани и изменениями в содержании ряда макро- и микроэлементов в организме (Chen Y. et al., 2024; Jia M-J. and Chen L., 2024). Это обусловлено тем, что физиологические и биохимические функции химических элементов являются плеiotропными, что свидетельствует об их значительной роли в функционировании организма и поддержании нормальной жизнедеятельности (Скальный А.В., 2022; Ruan S. et al., 2023).

Принимая во внимание широкое распространение нарушений углеводного обмена и возрастающую востребованность дентальной имплантации, особенно актуальной является комплексная оценка

элементного гомеостаза и показателей метаболизма костной ткани как в норме, так и при нарушениях углеводного обмена. Это позволит выявить ключевые проблемы пациентов и разработать персонализированные подходы к профилактике осложнений.

**Степень разработанности темы.** Повышенный уровень глюкозы в крови изменяет важнейшие гомеостатические механизмы, приводя к аномальному уровню внеклеточных метаболитов, что имеет решающее значение для правильного клеточного функционирования (Casalena G.A. et al., 2020). Известно, что гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения могут приводить к нарушению минерального обмена в организме. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наблюдался дисбаланс магния, меди, цинка и селена (Sanjeevi N. et al., 2018; Hasanato R.M., 2020). Современные исследования также указывают на значительную роль ферроптоза в развитии и прогрессировании диабета и его осложнений (Miao R. et al., 2023). За последнее десятилетие установлено, что избыточный уровень сахара в крови сопровождается увеличением пористости кортикального слоя кости, нарушением метаболизма костной ткани и изменением микроархитектуры кости (Chen Y. et al., 2024; Skalny A.V. et al., 2023; Kim J-H. et al., 2017; Shanbhogue V.V. et al., 2017). Однако для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить понимание роли микроэлементов в изменениях метаболизма костной ткани и прогнозировании нарушений углеводного обмена, так как доступные в литературе результаты все еще противоречивы (Huang H. et al., 2022).

**Цель исследования:** изучить показатели элементного гомеостаза, метаболизма костной ткани в норме и при нарушениях углеводного обмена на основании клинических и экспериментальных исследований.

**Задачи исследования.**

1. Изучить физиологические и клинико-биохимические особенности пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена.

2. Выполнить сравнительный анализ общего содержания химических элементов в сыворотке крови и слюне у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена.

3. Выявить тип взаимосвязей между параметрами минерального обмена и метаболизма костной ткани у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена.

4. Изучить на экспериментальной модели нарушений углеводного обмена особенности минерального гомеостаза, включая определение химических форм железа.

**Научная новизна.** Получены новые данные об особенностях минерального обмена и метаболизма костной ткани у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена. Впервые установлено, что степень проявления нарушений углеводного обмена оказывает влияние на адаптационный потенциал, показатели метаболизма костной ткани (более высокая активность щелочной фосфатазы и более высокие значения паратиреоидного гормона на фоне более низких значений кальцитонина и витамина Д) и характер элементного гомеостаза (дисбаланс эссенциальных элементов на фоне увеличения уровня токсичных химических элементов) в сыворотке крови.

Впервые предложена возможность использования уровня цинка и кальция в слюне, как неинвазивных маркеров начальных нарушений углеводного обмена для клинического скрининга пациентов перед дентальной имплантацией.

Впервые на экспериментальной модели нарушений углеводного обмена установлено, что уровень железа в сыворотке крови не всегда отражает уровень железа в тканях. Метаболические нарушения коррелируют не только с общим содержанием химических элементов в сыворотке крови, но и с перераспределением их пула, как между различными лигандами в сыворотке крови, так и между различными тканями и органами в организме.

**Теоретическая и практическая значимость.** Итоги проведенных экспериментов и клинических исследований позволили выявить метаболические закономерности, дополняющие существующие научные концепции о способах поддержания элементного гомеостаза, как у здоровых лиц, так и у пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена. В результате проведенных экспериментальных и клинических исследований выявлены особенности метаболизма, которые расширяют представления о механизмах поддержания элементного гомеостаза в норме и при нарушениях углеводного обмена. Полученные данные не только углубляют фундаментальные представления в области биоэлементологии, но и могут быть использованы для развития превентивной медицины в качестве донозологической диагностики дисэлементозов у пациентов с различным уровнем нарушений углеводного обмена.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Направление диссертационного исследования соответствует паспорту специальности 1.5.5. физиология человека и животных (медицинские науки) по следующим пунктам: п. 1 – закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 2 – молекулярная и интегративная организация физиологических функций; п. 3 – закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; п. 4 – закономерности функционирования основных систем организма (нервной, внутренней секреции, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, репродуктивной и др.) при различных состояниях организма.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Степень проявления нарушений углеводного обмена оказывает влияние на адаптационный потенциал, показатели метаболизма костной

ткани и характер элементного гомеостаза.

2. Существует взаимосвязь между содержанием ряда макро- и микроэлементов в слюне и сыворотке крови с показателями метаболизма костной ткани и степенью проявления нарушений углеводного обмена.

3. Оценка химических форм микроэлементов представляет собой наиболее информативный подход к исследованию состояния минерального обмена.

**Степень достоверности работы.** Достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследований на базе аккредитованных учреждений с применением высокотехнологичного оборудования и современных методов. Репрезентативность данных обеспечена достаточным объемом выборки пациентов и использованием линейных лабораторных животных, а также применением адекватных методов статистического анализа.

**Апробация работы.** Диссертация обобщает итоги пятилетней научно-исследовательской деятельности. Ключевые положения и выводы работы прошли апробацию в рамках докладов и дискуссий на конференциях всероссийского и международного уровня: «Физиология человека» (Чебоксары, 2020), «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2020), FEBS Open Bio (Словения, 2021), «Биоэлементы» (Оренбург, 2021, 2024), «Агаджаньяновские чтения» (Москва, 2023), юбилейная конференция ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2024).

**Внедрение результатов работы.** Полученные в ходе исследования данные нашли применение при разработке и чтении учебных дисциплин в ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет» на кафедре биохимии и микробиологии химико-биологического факультета (акт внедрения №124 от 23.09.2025).

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ. Восемь из них - в изданиях из Перечня ВАК, Перечня РУДН и МБЦ.

**Личный вклад автора в исследование.** Автором выполнен обзор современных отечественных и зарубежных литературных источников по проблематике исследования, сформированы цель и задачи, разработано и проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных, а также осуществлялась курация за пациентами и отбор у них необходимого биоматериала. Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученного массива данных, а также обобщение и критическая интерпретация полученных результатов. Автор лично подготовил научные публикации и представлял наиболее значимые результаты на российских и международных конференциях. Степень личного вклада в выполнение диссертационной работы оценивается в 85%.

**Структура и объем диссертационной работы.** Общий объем диссертационной работы составляет 131 страницы машинописного текста, который включает следующие основные разделы: введение, обзор современных литературных источников по проблематике исследования, описание используемых в научной работе материалов и методов, собственные результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список использованной литературы объединяет 275 источников, из которых 36 работы отечественных авторов и 239 – зарубежных. Текст дополнен наглядным материалом в виде 16 таблиц и 21 рисунка.

# ГЛАВА 1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

## 1.1 Роль химических элементов для нормального функционирования организма

Всплеск интереса к изучению биологической роли микроэлементов наблюдался с конца 1950 годов, после выхода в свет монографии профессора В.И. Войнара, которого по праву можно считать основателем медицинской элементологии. В дальнейшем учениками В.И. Вернадского, А.П. Виноградова, В.В. Ковальского, В.И. Войнара, а также Г.А. Бабенко и А.П. Авцыным были созданы научные школы, активно использовавшие полученные в научных лабораториях данные в интересах практической медицины и биологии.

Общее содержание макро- и микроэлементы в организме человека колеблется в пределах от  $10^{-3}$ - $10^{-12}$  % от массы тела. Однако, несмотря на столь малые количества, исследователи сходятся во мнении, что «химические элементы являются компонентами закономерно существующей древней и сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций организмов на всех стадиях развития» (Шаламова Е.Ю. и др., 2016). Физиологические и биохимические функции микроэлементов являются плеiotропными, поэтому стабильность химического состава является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма (Ruan S. et al., 2023). Существует много неисследованных вопросов, связанных с закономерностями формирования элементного гомеостаза, что обуславливает актуальность их изучения в медицине и физиологии человека, однако значительное

количество ключевых биологических функций, осуществляемых макро- и микроэлементами, известны и имеют научное обоснование.

Наиболее распространенным неорганическим компонентом человеческого организма, на долю которого приходится около 1 кг массы тела, является кальций. В составе гидроксиапатита кальций служит основным минеральным компонентом костной ткани и зубов. Данный химический элемент является кофактором для многих ферментов, а также важен для внутриклеточных функций в качестве посредника в каскадных сигнальных реакциях, например, для работы мышц и нервов, передачи импульсов, деления клеток и свёртывания крови, поддержания стабильного рН крови (Beck K.L. et al., 2021; Jomova K. et al., 2022; Батурин А.К. и др., 2022).

Фосфор занимает второе место после кальция по содержанию в организме (около 700 г). Данный химический элемент является одним из ключевых внутриклеточных анионов, который участвует в работе буферных систем крови и мочи, тем самым поддерживая кислотно-щелочной баланс организма (Yano S., Zoroddu M.A., 2009). Фосфор входит в состав нуклеиновых кислот и высокоэнергетических соединений, в том числе аденозин-5'-трифосфата, аденозин-5'-дифосфата и фосфокреатина. Этот элемент входит в структуру фосфолипидов, которые являются главными компонентами биологических мембран, а также участвует в проведении нервных импульсов. Около 85 % фосфора депонируется в виде фосфопротеинов и кристаллов гидроксиапатита, которые являются строительными материалами для костей, а пирофосфаты играют регулирующую роль в процессах остеогенеза (Soetan K.O. et al., 2010; Goretti Penido M., Alon U.S., 2012).

Основными катионами организма являются натрий и калий, их содержание в организме находятся в пределах около 55-60 г и 160-180 г, соответственно. Данные химические элементы участвуют в работе натрий-калиевого насоса ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-аза), который реализует один из механизмов

активного транспорта через цитоплазматическую мембрану против градиента концентрации. В результате происходит перемещение двух ионов калия через мембрану в клетку и выкачивание трёх ионов натрия из клетки. Данный процесс очень важен, так как адекватный баланс калия и натрия по обе стороны мембраны необходим для передачи сигналов в нервах. Также натрий-калиевый насос необходим клеткам для поддержания осмотического давления и водно-солевого баланса (Pohl H.R. et al., 2013).

Среди катионов, содержащихся в организме человека, магний является четвёртым по содержанию (около 140 г). Главное депо этого химического элемента находится в костях и мышцах, что обуславливает его значительную роль в данных структурах. Магний участвует в передаче нервных импульсов, синтезе жирных кислот и белков, необходим для более чем 300 ферментативных реакций (Elin R.J., 2010). Важно отметить ключевую роль магния в митохондриальных процессах (стабилизация аденозинтрифосфата), а также его участия в переносе, хранении и утилизации энергии (Ko Y.H. et al., 1999).

В организме человека содержится около 5 г железа, большая часть из которого (80 %) находится в циркулирующих эритроцитах (гемоглобине) и в мышцах (миоглобине). Основной функцией железа является перенос кислорода и участие в окислительных процессах, посредством десятков железосодержащих ферментов (Crichton R.R., Ward R.J., 2003; Sánchez M. et al., 2017). Немаловажную роль данный химический элемент играет в процессах выделения энергии (участвует в цикле трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов) и обеспечении иммунных функций (является кофактором миелопероксидазы, способствует дифференцировке и созреванию Т-клеток) (Лукина Е.А., Деженкова А.В., 2015; Мусина Н.Н. и др., 2020; Kim S.L. et al., 2022; Ni S. et al., 2022).

В организме среднестатистического человека содержится около 1,5-3 г цинка. Используя биоинформационный подход, включающий геномику и протеомику, современные исследователи выявили более 3000 уникальных

цинковых белков человека, что позволяет предположить, что более 10 % генома человека кодируют цинковые белки (Kogan S., 2017). В связи с этим данный химический элемент играет важную роль в бесчисленных физиологических процессах: деление и дифференцировка клеток, формирование Т-клеточного иммунитета, репарация ДНК, транскрипция, апоптоз, функционирование ферментов и гормонов (инсулин, дигидрокортикостерон супероксиддисмутаза, алкогольдегидрогеназа, карбоангидразы, щелочная фосфатаза и т.д.) (Chasapis C.T. et al., 2012; Санькова М.В. и др., 2021; Wang B. et al., 2023).

Около 100 мг в организме приходится на медь. Данный химический элемент также является жизненно важным элементом, который входит в состав ферментов (цитохром с-оксидаза, супероксиддисмутаза, дофамин- $\beta$ -гидроксилаза, лизилоксидаза), пигментов (меланин); участвует в синтезе гормонов (поддерживает баланс эстрогенов и прогестерона); имеет большое значение для поддержания нормальной структуры кожи, волос, костей, хрящей, сухожилий, кровеносных сосудов (необходим для синтеза кератина, эластина, коллагена); является составляющей частью защитных оболочек нервных волокон; участвует в процессах углеводного обмена (ускоряет процессы окисления глюкозы и тормозит распад гликогена) и иммунных функциях (пролиферация Т-клеток) (Hordyjewska A et al., 2014; Altarelli M. et al., 2019; Podgórska A. et al., 2024).

Многочисленные биологические функции в организме выполняет селен (посредством большого количества селенопротеинов). Основными представителями селенопротеинов являются глутатионпероксидаза, йодтирониндейодиназа, тиоредоксинредуктаза, селенопротеин Р, селенопротеин К и др. Они участвуют в разнообразных биологических процессах, включая синтез ДНК, окислительно-восстановительные реакции, антиоксидантную защиту, метаболизм гормонов щитовидной железы и иммунные реакции (Gupta S. et al., 2013; Jain R.B., 2014; Duntas L.H., Benvenga S., 2015).

Марганец служит кофактором для множества ферментов, включая аргиназу, глутаминсинтетазу, пируваткарбоксилазу и супероксиддисмутазу. Таким образом, обеспечивая работу данных ферментов, марганец опосредованно регулирует процессы роста и развития, пищеварения, размножения, антиоксидантной защиты, энергетического обмена, иммунных реакций и регуляции нейрональной активности (Erikson K.M., Aschner M., 2019; Vaj J. et al., 2023).

Несмотря на то, что в организме человека содержится всего 2 мг кобальта, данный химический элемент играет жизненно важную роль. Он необходим в качестве компонента молекулы цианокобаламина (витамин В12), участвует в ферментативных процессах (метилтрансфераза), повышает синтез гемоглобина и является мощным стимулятором эритропоэза (Лебедева С.А. и др., 2010; Kozyraki R., Cases O., 2013; Hoffmeister T. et al., 2019).

Обязательным структурным компонентом тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов щитовидной железы является йод. Благодаря своей высокой физиологической активности данный химический элемент участвует в регуляции скорости химических реакций, обмена энергии, а также процессов роста и развития организма (Köhrle J., 2023).

Описанные выше элементы относятся к группе эссенциальных, так как их дефицит наносит серьёзный ущерб жизненно важным функциям в организме. В настоящее время обсуждается включение в эту категорию некоторых других элементов, таких как хром, ванадий, никель, литий, бор (Nielsen F.H., 2014). Такие химические элементы относят к группе условно-эссенциальных химических элементов. Так, например, некоторые экспериментальные и клинические исследования показывают, что основная физиологическая функция хрома заключается в его трёхвалентной форме, которая входит в состав комплекса, известного как фактор толерантности к глюкозе. Данный комплекс усиливает действие инсулина, регулирует уровень глюкозы в крови и участвует в метаболизме липопротеинов

(Piotrowska A. et al., 2018). В исследованиях *in vitro* установили, что соединения ванадия могут улучшать углеводный обмен посредством повышения активности транспорта глюкозы (Korbecki J. et al., 2012; Rehder D. et al., 2013). Было выявлено, что даже в низких дозах литий оказывает значительное нейропротекторное действие (Mauer S. et al., 2014). Однако эти данные носят противоречивый характер и требуют более детального понимания механизмов работы данных химических элементов и их физиологической роли в организме (Vincent J.B., 2017).

Еще одну группу представляют токсичные химические элементы. Представители этой группы, даже в незначительных количествах, оказывают отрицательное воздействие на живые организмы (Vázquez M. et al., 2015; Renu K. et al., 2022). Токсичные химические элементы оказывают препятствие нормальной биодоступности микроэлементов из-за конкурирования в процессе всасывания в кишечнике, повышенное образование свободных радикалов, повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и истощение запасов сульфгидрильных групп в белках (Bridges C.C., Zalups R.K., 2005; Renu K. et al., 2022).

Важно отметить тот факт, что даже жизненно необходимые элементы могут быть токсичными при определенных дозах (Lakatos B. et al., 2004; Bjørklund G. et al., 2017; Zoroddu M.A. et al. 2019). Так, например, состояние избыточного накопления в организме меди и железа носят название купроптоз и ферроптоз, соответственно. Оба процесса приводят к агрегации белков и гибели клеток, а в дальнейшем к повреждениям органов и различным патологиям (Jiang X. et al., 2021; Feng Y. et al., 2024).

Таким образом, оптимальное поступление химических элементов является системообразующим фактором жизнедеятельности и гомеостаза, формируя основу для нормального функционирования организма, как целостной системы.

## 1.2 Адаптация и дезадаптация в патогенезе различных гипергликемических состояний

Среди многочисленных заболеваний человека особое место занимают болезни и синдромы, связанные с нарушением адаптации, то есть дезадаптацией. Под этим понимают чрезмерный или, наоборот, недостаточный ответ иммунной, нервной и эндокринной систем на эндогенные и экзогенные воздействия, к которым организм должен приспособливаться либо нейтрализовать их последствия. Одним из ключевых направлений реализации адаптационных процессов служит внутренняя среда организма – гомеостаз, в том числе состояние углеводного обмена (Лукьянчиков В.С., Шарапов А.Н., 2020).

Критически важным физиологическим параметром углеводного обмена является уровень глюкозы в крови, который поддерживается в относительно узком диапазоне (нижняя граница нормы составляет 3,3 ммоль/л, а верхняя – 5,5 ммоль/л) (Климонтов В.В. и Мякина Н.Е., 2014). Нормальная регуляция осуществляется посредством многоуровневой системы контроля, которая создает баланс между процессами транспорта, использования, образования и поступления глюкозы в кровь (Smith R.L. et al., 2018). На системном уровне поддержание метаболического гомеостаза глюкозы зависит от скоординированной работы нескольких органов (рис. 1). В постпрандиальный период (после приёма пищи) бета-клетки поджелудочной железы реагируют на повышение уровня питательных веществ, высвобождая инсулин в кровоток. Благодаря инсулину происходит перенос глюкозы внутрь клеток тканей и органов, посредством специальных белковых транспортеров. Одновременно с повышением уровня инсулина снижается секреция глюкагона в альфа-клетках поджелудочной железы, что приводит к подавлению продукции глюкозы печенью. Под воздействием инсулина печень начинает поглощать глюкозу из кровотока и прекращает

гликогенолиз и глюконеогенез. В совокупности эти метаболические процессы переключают метаболизм с окисления жирных кислот на поглощение и окисление глюкозы. Избыток поступивших углеводов запасается в организме в виде гликогена в процессе гликогеногенеза (DeFronzo R.A., 2004).

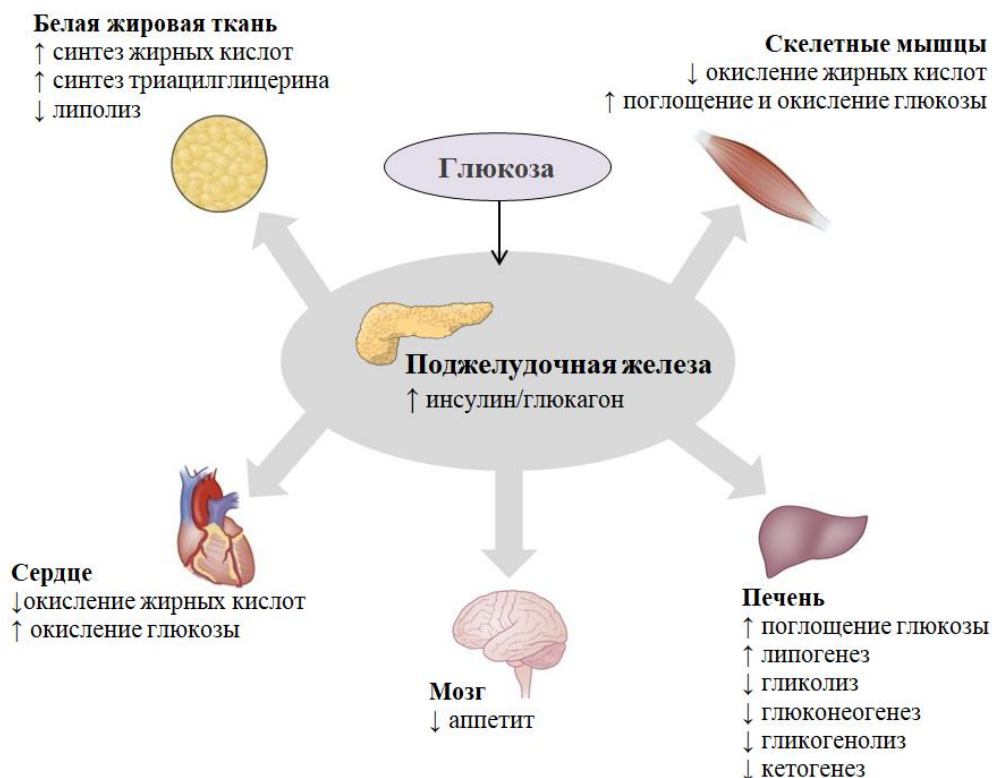


Рисунок 1 – Системная реакция организма на поступление глюкозы

При снижении уровня глюкозы в крови (в постабсорбтивный период) активируется процесс гликогенолиза (расщепление гликогена до глюкозы) в печени за счет эффектов антагонистов инсулина – контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин, кортизол и гормон роста). В ситуациях выраженного дефицита энергии (например, при голодании) контринсулярные гормоны не в состоянии обеспечить повышение уровня глюкозы за счет гликогенолиза и в таких условиях активируется процесс образования глюкозы из неуглеводных соединений (глюконеогенез), а также мобилизация других источников энергии, таких как свободные жирные кислоты. На уровне центральной нервной системы регуляция углеводного обмена

осуществляется центрами голода и насыщения (Gerich J.E., 2000; Jouvret N., Estall J.L., 2017; Недосугова Л.В., 2021).

Кратковременное повышение в крови уровня глюкозы может наблюдаться при приёме пищи (алиментарная или постпрандиальная гипергликемия), а также при стрессе по причине активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем и выработки контринсулярных гормонов (эмоциональная гипергликемия) (Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., 2017). Однако у здорового человека в условиях постоянно изменяющейся внешней среды, описанные выше, механизмы реализуют жесткое управление колебаниями глюкозы в течение суток, что характеризуется низкой вариабельностью и высокой стабильностью глюкозы на фоне низкой экспозиции гипергликемии (Аметов А.С., Пуговкина Я.В., 2020). Таким образом, действует общий принцип гомеостатических реакций, разработанный К.В. Анохиным еще в 1935 году «отклонение от исходного уровня → сигнал → включение регуляторных механизмов по принципу обратной связи → коррекция изменения (нормализация)» (Анохин П., Лаптев И., 1935).

Вместе с тем широкая распространенность у современного населения патологических форм гипергликемии вызывает всё больше опасений (Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., 2017; Ceriello A. et al., 2022). Актуальность изучения детализации гипергликемии обусловлена высокой конверсией данного состояния в сахарный диабет (Кириленко Н.П. и др., 2021). Гипергликемию можно рассматривать как проявление раннего нарушения углеводного обмена или преддиабета, когда уровень глюкозы в крови выше верхнего порога, считающегося нормальным, но ниже порога, необходимого для постановки диагноза «диабет» (Hostalek U., 2019). По данным Ахметова А.С. и Пуговкиной Я.В. на сегодняшний день в медицинской практике установлены следующие нормы глюкозы в крови «глюкоза в цельной капиллярной крови натощак (<5,6 ммоль/л), глюкоза в венозной плазме натощак (<6,1 ммоль/л), пероральный глюкозотолерантный тест (через 2 ч

после нагрузки  $<7,8$  ммоль/л), гликированный гемоглобин (не более 5,7–6,0 %)» (Аметов А.С. и Пуговкина Я.В., 2020). В 2019 году Всемирная организация здравоохранения обновила классификацию диабета и выделила следующие типы: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, гибридные формы диабета, другие специфические типы сахарного диабета и диабет беременных (Кононенко И.В. и др., 2020). Перечисленные типы различаются по ряду факторов, к основным из которых относят «этиология, характер течения и особенности клинической картины заболевания» (Муздубаева Б.Т., 2013). Однако важно отметить тот факт, что более 90% всех случаев диабета приходится именно на сахарный диабет 2 типа (Artasensi A. et al., 2020). Распространенность сахарного диабета 2 типа катастрофически увеличивается по всему миру, по данным экспертов Всемирной диабетической федерации число больных к 2035 г. увеличится до 592 млн. В связи с этим патогенез данного заболевания активно изучается. Выделяют три ключевых патофизиологических нарушения: резистентность к действию инсулина периферических тканей, нарушение продукции инсулина и нарушение ответа печени на инсулин, не приводящего к остановке глюконеогенеза (DeFronzo R.A., 2004; Stumvoll M. et al., 2005; Дедов И.И. и др., 2015). Хотя генетическая предрасположенность частично определяет риск развития сахарного диабета 2 типа, однако всё больше фактов указывают на то, что важными аспектами развития данной патологии являются факторы образа жизни современного человека (нездоровое питание, малоподвижный образ жизни и т.д.) (Zheng Y. et al., 2018). Таким образом, сахарный диабет 2 типа представляет собой гетерогенную группу заболеваний с многофакторной этиологией, для которой характерной особенностью является инсулинорезистентность, однако точные механизмы развития данной патологии не установлены (Lascar N. et al., 2018; Mizukami H., Kudoh K., 2022).

Большой интерес учёных вызывает особенности адаптационных способностей к вариации уровня глюкозы. В этой связи вызывает интерес

публикация учёных из США – Weir G.C. и Bonner-Weir S. (2004) в которой рассматривается данная проблема. Авторами предложено 5 стадий развития диабета. Стадия 1 (компенсация) – уровень глюкозы 5-5,6 ммоль/л. На этой стадии секреция инсулина увеличивается для поддержания нормогликемии, отмечается повышенная глюкозостимулированная секрецией инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой. Стадия 2 (стабильная адаптация) – уровень глюкозы 5,6-7,3 ммоль/л. На этой стадии бета-клетки уже не могут обеспечивать истинно нормальный уровень глюкозы. Стадия 3 (нестабильная, ранняя декомпенсация) – уровень глюкозы 7,3-16 ммоль/л, является переходной стадией к стабильной декомпенсации (стадия 4, уровень глюкозы 16-22 ммоль/л). Финальная 5-ая стадия – тяжелая декомпенсация, уровень глюкозы выше 22 ммоль/л. Важно отметить, что возможен переход между стадиями с 1 по 4 в любом направлении. Например, пациенты после курса лечения могут перейти от 4-ой стадии к 1-ой стадии или 2-ой стадии. Выявление этих стадий дает представление о патофизиологии, как прогрессирования, так и ремиссии диабета.

Постоянно повышенный уровень глюкозы в крови изменяет важнейшие гомеостатические механизмы, приводя к аномально повышенному уровню внеклеточных метаболитов, что имеет решающее значение для правильного клеточного функционирования (Casalena G.A. et al., 2020). В связи с этим у пациентов с сахарным диабетом (особенно в стадии декомпенсации) многократно возрастает риск развития различных хронических осложнений (Veronese N. et al., 2019; Damanik J., Yunir E., 2021; Fung T.H. et al., 2022; Młynarska E. et al., 2025).

Таким образом, внедрение современной стратегии профилактики и терапии сахарного диабета 2-го типа невозможно без глубокого понимания сложной системы регуляции гомеостаза глюкозы в нормальных условиях. Картина сахарного диабета 2 типа будет неполной, если ограничиваться только рассмотрением развития данной патологии вне связи с процессами адаптации и дезадаптации человека к меняющимся условиям внешней и

внутренней среды, а также без учета конституциональных особенностей личности больного.

### **1.3 Роль минерального обмена в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии**

Согласно современным представлениям, существует тесная связь между уровнем гликемии и изменениями в содержании ряда макро- и микроэлементов в организме (Siddiqui K. et al., 2014). Это обусловлено тем, что физиологические и биохимические функции химических элементов являются плеiotропными, что свидетельствует об их значительной роли в функционировании организма и поддержании нормальной жизнедеятельности (Ruan S. et al., 2023).

У пациентов с диабетом часто развиваются нарушения электролитного баланса, что обусловлено изменением уровня таких химических элементов, как калий и натрий. Это связано с тем, что водный и кислотно-щелочной баланс в организме поддерживается благодаря мембранному ферменту – натрий-калиевому насосу ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-аза) (Husain F. et al., 2009). Предполагается, что нарушение работы данного фермента связано с такими диабетическими осложнениями, как гипертония и нефропатия (Totan R., Greaby M., 2002). Значительные изменения уровня калия и натрия в крови наблюдаются при таком остром и неотложном состоянии, как гиперосмолярная гипергликемия (Stoner G.D., 2017).

При повышенном уровне глюкозы в крови увеличивается соотношение АТФ/АДФ в бета-клетках поджелудочной железы, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и поступлению в клетку ионов кальция. Данный процесс является триггером инсулиновой секреции (Залевская А.Г., Патракеева Е.М., 2008). Увеличение концентрации ионов кальция в

цитоплазме напрямую влияет на стимулирование высвобождения инсулина. Поэтому любые нарушения в метаболизме кальция могут негативно сказаться на секреторной функции бета-клеток (Gilon P. et al., 2014). В 2018 году группой бразильских учёных было показано, что у пациентов с гипертонией, принимавших блокаторы кальциевых каналов, частота развития сахарного диабета была ниже по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (Carvalho D.S. et al., 2018). С одной стороны существуют клинические данные, подтверждающие эффективность добавок кальция и витамина Д для снижения уровня липидов и повышения чувствительности к инсулину, с другой стороны результаты некоторых крупных метаанализов показывают, что более высокий уровень кальция в сыворотке крови связан с риском развития сахарного диабета 2 типа (Pittas A.G. et al., 2006; Ahn C. et al., 2017; Zhai Z. et al., 2023). Возможно, такая противоречивость связана с тем, что для более точной оценки состояния кальциевого обмена помимо общего уровня кальция необходимо определять еще и его ионизированную форму (свободного, не связанного с белками кальция) (Sorva A., Tilvis R.S., 1990; Baird G.S., 2011).

Метаболизм кальция тесно связан с такими химическими элементами, как фосфор и магний. Поступившая в клетки глюкоза фосфорилируется с образованием глюкозо-6-фосфата при участии гексокиназы, АТФ и ионов магния. Благодаря этой реакции глюкоза удерживается в клетках, а также облегчается её дальнейшее взаимодействие с ферментами. Таким образом, фосфаты играют ключевую роль в данной реакции, являющейся пусковой в обмене углеводов (Zapater J.L. et al., 2022). Нарушение метаболизма неорганических фосфатов достаточно часто встречается у пациентов с сахарным диабетом и в дальнейшем провоцирует развития различных диабетических осложнений, например нефро- и ретинопатий (Ditzel J., Lervang H.H., 2010; Vorum H., Ditzel J., 2014).

Магний, как и фосфор, является естественным антагонистом кальция. При изменении внутриклеточного соотношения этих элементов и

преобладания кальция происходит активация кальций-чувствительных протеаз и липаз, которые приводят к повреждению мембран. В этой связи магний выступает, как мембрано- и цитопротективный фактор (Levitsky D.O., Takahashi M., 2013; Madreiter-Sokolowski C.T. et al., 2020). Магний принимает участие во многих ферментативных процессах, включая гликолиз. В частности, как кофактор пируватдегидрогеназного комплекса, он способствует передаче промежуточных продуктов гликолиза в цикл Кребса, предотвращая тем самым накопление лактата. Кроме того, некоторые реакции внутри самого цикла также регулируются этим химическим элементом (Шилов А.М. и др., 2008). Распространённость гипوماгнемии (уровень магния в крови ниже 0,7 ммоль/л) при сахарном диабете 2 типа составляет от 9,1 % до 47,7 % (Oost L.J. et al., 2022). Низкий уровень магния на фоне высокого уровня свободного кальция ассоциируются с инсулинорезистентностью (ELDerawi W.A. et al., 2018). Ряд клинических испытаний подтвердил благотворное воздействие препаратов магния на функциональную активность инсулина и процессы утилизации глюкозы, однако биологические механизмы, обуславливающие взаимосвязь между дефицитом магния и развитием сахарного диабета, до сих пор остаются до конца не выясненными (Lopez-Ridaura R. et al., 2004; Veronese N. et al., 2021). Было доказано, что недостаток магния ухудшает гликемический контроль из-за нарушения передачи сигналов на уровне рецепторов инсулина и пострецепторных путей, в результате чего снижается транспорт и поглощение глюкозы (Takaya J. et al., 2004).

Важную роль в метаболизме глюкозы играет цинк (Ranasinghe P. et al., 2015; Vjørklund G. et al., 2020). Инсулин хранится в виде гексамера, содержащего два иона цинка, в бета-клетках поджелудочной железы (Tamura Y., 2021). Следовательно, достаточные количества цинка необходимы для нормальной гексамеризации и процессинга инсулина (Шейбак В.М. , 2015; Fukunaka A., Fujitani Y., 2018). Цинк может ингибировать ферменты, участвующие в глюконеогенезе, тем самым способствуя поддержанию

нормального уровня глюкозы в крови (Dharmalingam M., Sam J.E., 2019). Большое количество клинических исследований показывает, что сахарный диабет сопровождается гипоцинкемией и гиперцинкурией (Brandão-Neto J. et al., 2001; Hassan H.N. et al., 2025). Известно, что низкий уровень цинка приводит к плохому или замедленному заживлению ран, что часто встречается у пациентов с диабетом (Lin P.H. et al., 2017). В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что приём добавок с цинком улучшает гликемический контроль и способствует нормализации липидных показателей (Heidari Seyedmahalleh M. et al., 2023).

Недостаток цинка на фоне избыточного уровня меди связан с повышенным уровнем окислительного стресса в организме, который может усугубить микрососудистые поражения при сахарном диабете 2 типа (Dascalu A.M. et al 2022). Хотя решающая роль метаболизма меди в поддержании гомеостаза организма хорошо изучена, сложность двойственной роли меди – как эссенциального химического элемента и потенциального клеточного токсина – подчёркивает необходимость детального изучения её метаболических путей (Feng Y. et al., 2024). С 1980-х годов было признано, что медь может вызывать гибель клеток, но детальные механизмы оставались неясными (Halliwell V., Gutteridge J.M.C, 1984). В 2022 году было открыто такое явление, как купроптоз – независимая форма гибели клеток, вызываемая избытком меди. Ионы меди взаимодействуют с некоторыми ферментами цикла трикарбоновых кислот, что приводит к агрегации белков и гибели клеток (Tian Z. et al., 2023; Feng Y. et al., 2024). Параллельно появляется всё больше работ изучающих тенденции потребления меди с пищей, её уровня в организме с частотой возникновения сахарного диабета и его осложнений (Qiu Q. et al., 2017; Chang W., Li P., 2023). Важно отметить, что избыток меди при сахарном диабете отличается от избытка меди при такой врождённой патологии нарушения метаболизма данного химического элемента, как болезнь Вильсона. Различия состоят в локализации избытка меди в определённых тканях организма и, как

следствие в различных молекулярных механизмах её дальнейшего действия (Cooper G.J., 2011).

Если говорить о процессах клеточной гибели, то существует еще один механизм, инициируемый эссенциальным химическим элементом. Речь идёт о таком процессе, как ферроптоз. Нормальное количество железа необходимо для функционирования огромного количества биохимических процессов, однако перегрузка определённых органов и тканей этим химическим элементом приводит к негативным последствиям (Kim S.L. et al., 2022). За последние несколько лет, с момента появления термина ферроптоз в 2012 году, область его исследований стремительно развивалась. Данный механизм гибели клеток обусловлен зависимым от железа перекисным окислением фосфолипидов (Zeng F. et al., 2023). Всё больше данных свидетельствует о том, что дисбаланс железа является ключевым фактором в развитии ряда эндокринных заболеваний, включая и сахарный диабет 2 типа. Было показано, что ферроптоз в бета-клетках поджелудочной железы приводит к нарушению секреции инсулина, а ферроптоз в печени, жировой ткани и мышцах вызывает резистентность к инсулину (Miao R. et al., 2023).

Не меньшую роль в регуляции углеводного обмена отводят таким эссенциальным химическим элементам, как йод, селен, марганец и кобальт (Siddiqui K. et al., 2014).

Известно, что гормоны щитовидной железы, непосредственным компонентом которых является йод, участвуют в регуляции секреции инсулина (Шпаков А.О., 2017). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще, чем в остальной популяции, встречаются дисфункции тиреоидной системы. В основе этого лежит функциональная взаимосвязь между уровнем йода, с одной стороны, и развитием инсулиновой резистентности и сахарного диабета, с другой, что доказывается как данными клинических исследований, так и результатами, полученными с использованием экспериментальных моделей (Pias I. et al., 2023).

Селен действует как антиоксидант, вследствие чего может предотвращать развитие многочисленных осложнений у пациентов с сахарным диабетом (Huang Y.C. et al., 2022). Однако существуют исследования, которые показывают, что как низкий, так и высокий уровень селена в крови связан с более высокой распространённостью диабета (Wang X.L. et al., 2016). Предполагают, что повышенный уровень селена в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа является следствием данной патологии и может быть обусловлен усилением биосинтеза селенопротеина Р в печени в условиях длительной гипергликемии и резистентности к инсулину (Steinbrenner H. et al., 2022).

Марганец активирует ряд ферментов, которые играют важную роль в углеводном обмене. Например, ферменты катализирующие некоторые стадии глюконеогенеза, такие как пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа (Вај J. et al., 2023). Было показано, что повышенный уровень марганца в крови у женщин на ранних сроках беременности повышает риск развития у них гестационного сахарного диабета (Li Q. et al., 2022).

Научных публикаций, посвященных изучению роли кобальта в развитии нарушений углеводного обмена, значительно меньше. Однако, существующие работы показывают положительное влияние данного химического элемента в лечении сахарного диабета в условиях модельных экспериментов. Добавки с хлоридом кобальта снижали уровень глюкозы у крыс с диабетом, уменьшая системную выработку глюкозы и увеличивая поглощение глюкозы тканями (Saker F. et al., 1998). Существуют исследования, которые показывают, что кобальт, особенно в сочетании с аскорбатом, снижает перекисное окисление липидов в различных органах у крыс с диабетом (Yildirim O., Büyükbıngöl Z., 2003).

По своей значимости в регуляции углеводного обмена одним из самых спорных химических элементов является хром. Принято считать, что трёхвалентная форма хрома необходима для нормальной регуляции глюкозы,

являясь частью, так называемого фактора толерантности к глюкозе (Alkhalidi F., 2023). Однако, в последние десятилетия эта точка зрения начала подвергаться сомнению. В центре обсуждения находится проблема установления молекулярной структуры и конкретного участка действия биологического комплекса хрома (Maret W., 2019).

Таким образом, имеются неоспоримые доказательства того, что макро- и микроэлементы играют ключевую роль в метаболизме углеводного обмена, поэтому понимание влияния их дефицита или избытка имеет важное значение для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа. Противоречивость существующих данных и взаимоисключаемость некоторых исследований связана с множеством факторов: неоднородность групп исследований (по стадиям и стажу диабета, возрасту пациентов, контролю гликемии, сопутствующим осложнениям), вариация анализируемых биосубстратов (кровь, волосы, моча), а также способ оценки элементного гомеостаза (оценка общего содержания химических элементов или их конкретных форм), что только подчеркивает необходимость проведения дальнейших более детальных исследований в этой области.

#### **1.4 Значение химических элементов в костном метаболизме**

Пациенты с различным уровнем нарушений углеводного обмена имеют повышенный риск развития ряда других сопутствующих заболеваний, в частности, патологий костной ткани, что связано с накоплением конечных продуктов гликирования и гипергомоцистеинемии, которые увеличивают апоптоз остеоцитов, уменьшают костеобразование и замедляют костное ремоделирование (Qiu H.L. et al., 2023; Sheu A. et al., 2022; Нуруллина Г.М. и Ахмадуллина Г.И., 2017). За последнее десятилетие установлено, что избыточный уровень сахара в крови сопровождается увеличением

пористости кортикального слоя кости, нарушением метаболизма костной ткани и изменением микроархитектуры кости (Chen Y. et al., 2024; Skalny A.V. et al., 2023; Kim J-H. et al., 2017; Shanbhogue V.V. et al., 2017). У пациентов с сахарным диабетом риск любого перелома на 32 % выше, чем у людей с нормогликемией (Hofbauer L.C. et al., 2022). Кроме этого, современными исследователями открыты многочисленные эндокринные функции костной ткани, такие как регуляция чувствительности к инсулину и гомеостаз глюкозы. В исследованиях на лабораторных животных было показано, что продукт секреции остеобластов – остеокальцин, в декарбоксилированной форме, оказывает воздействие на бета-клетки поджелудочной железы, увеличивая продукцию инсулина, а в периферических тканях его эффекты повышают утилизацию глюкозы в результате повышения чувствительности к инсулину и уменьшают содержание висцерального жира (Гребенникова, Т.А. и др., 2015; Cipriani S. et al., 2020). Существует тесная связь между уровнем гликемии, метаболизмом костной ткани и изменениями в содержании ряда макро- и микроэлементов в организме (Chen Y. et al., 2024; Jia M-J., Chen L., 2024). Среди всех химических элементов наиболее выраженными остеотропными эффектами обладают кальций, фосфор, калий, магний, цинк и медь.

Около 99 % кальция в организме содержится в костях и зубах в виде гидроксиапатита, который отвечает за минерализацию тканей (Theobald H.E., 2005). Результаты многочисленных рандомизированных исследований подтвердили положительную взаимосвязь между обогащением рациона кальцием и увеличением минеральной плотности костной ткани (Matkovic V. et al., 2005; Winzenberg T. et al., 2006; Huncharek M. et al., 2008). В костях самый высокий уровень кальция наблюдается у людей в возрасте 20-39 лет, а затем концентрация этого элемента снижается (Szeleszczuk Ł. Kuras M., 2014). У мужчин уровень кальция в костях выше, чем у женщин. Это связано с тем, что с возрастом у женщин снижается концентрация эстрогена и прогестерона. Данные гормоны оказывают защитное действие на кости,

следовательно, их дефицит ускоряет костный обмен, вымывает кальций и приводит к потере костного вещества (Alswat K.A., 2017). В отсутствии физической нагрузки кальций также может начать вымываться из костей, что приводит к быстрому уменьшению костной массы (Гальченко А.В., 2022). Уровень кальция в организме регулируется витамином Д, кальцитонином и паратиреоидным гормоном (ПТГ); благодаря их совместной работе происходит регуляция абсорбции кальция в кишечнике, его реабсорбции в почках, а также активности остеобластов и остеокластов (Kenkre J.S., Bassett J., 2018). Плохой гликемический контроль коррелирует с чрезмерной потерей кальция с мочой, последующей стимуляцией секреции ПТГ и пагубным воздействием на костный метаболизм (Schwartz A.V., 2003). Дефицит кальция является основным фактором риска развития остеопороза (Weaver S.M. et al., 2016).

Фосфор является вторым после кальция основным компонентом костной ткани. Около 85% фосфора в организме содержится в костях и зубах в виде фосфопротеинов и кристаллов гидроксиапатита (Calvo M.S., Lamberg-Allardt S.J., 2015). Гидроксиапатиты и фосфопротеины являются строительными материалами для костей, а пирофосфаты играют регулирующую роль в процессах остеогенеза и остеолита (Penido M., Alon U., 2012). Нормальный уровень фосфора имеет решающее значение для активности остеобластов и остеоцитов в процессе минерализации костной ткани (Magne D. et al., 2003). Соотношение кальция и фосфора в рационе важно для правильного формирования костной ткани. В настоящее время считается, что оно должно составлять 1,3:1 (Ciosek Ź. et al., 2021). Дефицит фосфора в рационе питания встречается крайне редко, и в большинстве случаев он возникает из-за нарушения реабсорбции фосфора в почках (Soetan K.O. et al., 2010). Однако, существует множество данных о том, что высокое потребление фосфора негативно влияет на состояние костей у людей с крайне низким соотношением кальция и фосфора в рационе (Kemi V.E., 2006; Kemi V.E. et al., 2009). Механизм снижения образования костной ткани из-за

богатой фосфором диеты, возможно, связан с повышенным уровнем ПТГ (Bergwitz C., Jüppner H., 2010). В целом метаболизм фосфора очень схож с метаболизмом кальция и регулируется практически теми же агентами: витамином Д, ПТГ и фактором роста фибробластов 23 (Bergwitz C., Jüppner H., 2010). Существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что параметры, связанные с гомеостазом кальция и фосфора, могут быть связаны с сахарным диабетом. Так, например, фактор роста фибробластов 23, который главным образом синтезируется остеоцитами и известен своей ролью в регуляции метаболизма фосфатов, положительно коррелировал с сахарным диабетом 2 типа (Vi J. et al., 2024). Также было установлено, что более высокие уровни данного белка в сыворотке крови связаны с кальцификацией сосудов и эндотелиальной дисфункцией, которые являются ключевыми факторами вовлеченными в развитие одного из осложнений сахарного диабета – атеросклероза (Verkaik, M. et al., 2018; Chen Y.X. et al., 2019).

Калий относится к жизненно важным элементам, обеспечивающим поддержание кислотно-щелочного баланса крови, поскольку является одним из основных щелочных компонентов организма. Недостаток калия рассматривается как значимый фактор риска развития остеопороза (Singh W., Kushwaha P., 2024). Это объясняется тем, что в условиях повышенной кислотности из костной ткани вымываются щелочные и щелочноземельные элементы (прежде всего кальций) для компенсации кислой среды. В щелочной среде возрастает активность остеобластов, в то время как кислая среда активизирует остеокласты. Вследствие этого снижение рН крови может приводить к разрушению костного матрикса (Гальченко А.В., 2022).

Для развития и минерализации костей необходим магний, так как 60 % от всего его общего количества в организме формирует пул именно в костной ткани (Navaldar R. et al., 2013). Важно отметить, что с возрастом уровень магния снижается до 80 % от уровня, наблюдаемого в костной ткани у детей (Bancerz B. et al., 2012). Магний стимулирует активность остеобластов и

ферментов из группы фосфатаз, которые участвуют в процессе формирования костей (Leidi M. et al., 2011). По этой причине дефицит магния напрямую влияет на плотность костной ткани. Исследования на лабораторных животных показали, что недостаточное потребление магния с пищей способствует развитию остеопороза (Castiglioni S. et al., 2013). Это связано с тем, что для коррекции состояния дефицита данного химического элемента происходит его высвобождение с поверхности кости (Buda A., Püsküllüog̃lu M., 2012). Дефицит магния также влияет на основные регуляторы гомеостаза кальция – ПТГ и витамин Д. Гипомагниемия препятствует высвобождению ПТГ и, возможно, также снижает чувствительность к циркулирующему в крови ПТГ в органах-мишенях, тем самым вызывая биохимический паттерн, идентичный первичному гипопаратиреозу (Astor M. et al., 2015). Было показано, что добавки с магнием нормализуют уровень ПТГ и витамина Д у женщин с остеопорозом в постменопаузе (Sahota O. et al., 2006). Более того, уровень витамина Д у пациентов с сахарным диабетом и гипомагниемией возвращался к нормальным значениям после приема добавок с магнием (Saggese G. et al., 1991). Современные исследования показывают, что дефицит магния вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к активации лейкоцитов и макрофагов, высвобождению воспалительных цитокинов и белков острой фазы, а также чрезмерной выработке свободных радикалов (Nielsen F.H., 2018). Высвобождающиеся агенты играют важную роль как в нормальном процессе ремоделирования костной ткани, так и в патогенезе остеопороза (Ginaldi L. et al., 2005).

В костной ткани содержание цинка составляет около 30 % от его общего содержания в организме (Huang T. et al., 2020; Kambe T. et al., 2015). Цинк не может свободно проходить через клеточную мембрану, поэтому он транспортируется только с помощью специальных переносчиков, роль которых в развитии, регенерации и гомеостазе костной ткани была отмечена в нескольких исследованиях (Khadeer M.A. et al., 2005; Tang Z. et al., 2006).

Цинк является структурным элементом оссеина, органического внеклеточного матрикса кости. Кроме того, цинк является важным кофактором фермента, влияющего на синтез различных компонентов оссеина, и играет роль в регулировании резорбции костной ткани (Castelo-Branco C. et al., 2015). Кости, в которых наблюдается недостаток или острый дефицит цинка, тонкие, хрупкие и характеризуются повышенной резорбцией. У крыс, получавших рацион с низким содержанием цинка, наблюдался замедленный рост по сравнению с контрольной группой, а также развитие остеопороза (Yu X.D. et al., 2005). Описано множество других симптомов дефицита цинка, таких как аномальное развитие рёбер и позвонков, агенезия костей, косолапость, расщелина нёба, микрогнатия, аномалии окостенения, аномальная минерализация и искривление костей (Dermience M. et al., 2015). Цинк оказывает сильное стимулирующее действие на остеобласты и формирование костной ткани, а также ингибирующее действие на резорбцию костной ткани остеокластами (Seo H.J. et al., 2010). Цинк является кофактором щелочной фосфатазы, фермента, который образуется в остеобластах и участвует в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от ее органических соединений (Gomez S., Millán J.L. et al., 2024). У пациентов, как с сахарным диабетом, так и с остеопорозом уровень цинка в крови значительно чаще бывает ниже, чем у здоровых людей, что отмечено в систематическом обзоре китайскими авторами (Zeng, J. et al., 2024).

Определенную роль в обмене костной ткани играет медь. Данный химический элемент участвует в формировании и минерализации костей, нормализуя отложение кальция и фосфора в костях (Ciosek Ź. et al., 2021). Медь также является кофактором ряда ферментов, в том числе лизил-оксидазы, которая отвечает за процесс поперечного связывания коллагеновых волокон, нарушение которого приводит к ослаблению костей (Brodziak-Dopierala B. et al., 2009). Исследования *in vitro* показали положительное влияние меди на клетки, регулирующие метаболизм костной ткани. Кроме того, наличие меди стимулирует дифференцировку

мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты (Ding H. et al., 2014). Однако важна концентрация меди, так как было показано, что более низкие значения меди улучшают жизнеспособность и рост остеобластных клеток, в то время как более высокие значения меди оказывают цитотоксическое действие (Milkovic L. et al., 2014; Schamel M. et al., 2017).

Пациенты с нарушениями углеводного обмена, особенно страдающие сахарным диабетом, подвержены повышенному риску заболеваний костной ткани. Дефицит или избыток остеотропных химических элементов, таких как кальций, фосфор, калий, магний, цинк и медь, также обнаруживается среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Такая тесная взаимосвязь между метаболизмом костной ткани, уровнем глюкозы и различными химическими элементами подчеркивает необходимость комплексного подхода к профилактике и терапии пациентов с нарушениями обмена углеводов.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Данная работа представляет собой двухэтапное исследование: первый этап – клиническая часть, которая включала проведение клинико-лабораторных исследований и оценку элементного статуса у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена; второй этап – экспериментальная часть, включающая в себя моделирование состояния сахарного диабета 2 типа на лабораторных крысах с дальнейшей детальной оценкой элементного гомеостаза.

Материалы диссертационного исследования были одобрены локальным этическим комитетом Оренбургского государственного университета.

### **2.1 Общая характеристика клинической части исследования**

Клиническое исследование включало проведение обследования условно-здоровых пациентов и пациентов с различным уровнем нарушений углеводного обмена. Отбор клинического материала производился на базе стоматологической клиники г. Оренбурга.

В исследование было включено 90 мужчин, которым была запланирована дентальная имплантация. От всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала перед имплантацией и его использование для научно-исследовательских целей. Возраст пациентов варьировал от 45 до 60 лет (зрелый возраст – 2 период). В ходе исследования было сформировано три группы: 1 группа (контроль) – условно-здоровые пациенты, уровень глюкозы натощак  $< 5,5$  ммоль/л; 2 группа (основная 1) – пациенты с

начальными нарушениями углеводного обмена, уровень глюкозы 5,6-6,5 ммоль/л; 3 группа (основная 2) – пациенты с выраженными нарушениями углеводного обмена, уровень глюкозы 6,5-10 ммоль/л. Для наглядности в таблице 1 представлено распределение обследуемых пациентов по исследовательским группам.

Таблица 1 – Распределение пациентов по исследовательским группам

<b>Группа</b>	<b>Характеристика групп</b>	<b>Уровень глюкозы натощак</b>
Группа 1 (n=30)	Контрольная группа, условно-здоровые пациенты	< 5,5 ммоль/л
Группа 2 (n=30)	Основная группа 1, пациенты с начальными нарушениями углеводного обмена	5,6-6,5 ммоль/л
Группа 3 (n=30)	Основная группа 2, пациенты выраженными нарушениями углеводного обмена	6,5-10 ммоль/л

Все участники исследования не принимали витаминно-минеральные добавки и проживали на территории Оренбургской области более 5 лет. Критериями исключения являлись хронические декомпенсированные заболевания, стаж сахарного диабета более 5 лет.

Для оценки общего состояния организма все пациенты проходили анкетирование, оценивались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела, индекс Рорера), функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, систолический объем крови и минутный объём крови), а также клинико-биохимическое исследование крови (общий анализ крови с расширенной лейкоцитарной формулой, общий белок, триглицериды, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, коэффициент атерогенности, глюкоза и гликированный гемоглобин). На основании полученных данных рассчитывали

адаптационный потенциал организма (по методикам Р.М. Баевского и Л.Х. Гаркави).

Для исследования костного обмена в крови оценивали активность щелочной фосфатазы, уровень кальцитонина, ПТГ и витамина Д.

Для исследования минерального обмена у исследуемых пациентов в крови и слюне оценивали уровень химических элементов. На рисунке 2 представлена общая схема клинического исследования.



Рисунок 2 – Общая схема клинического исследования

## 2.2 Общая характеристика экспериментальной части исследования

Экспериментальные исследования выполнялись на базе ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет». Общая схема эксперимента представлена на рисунке 3.

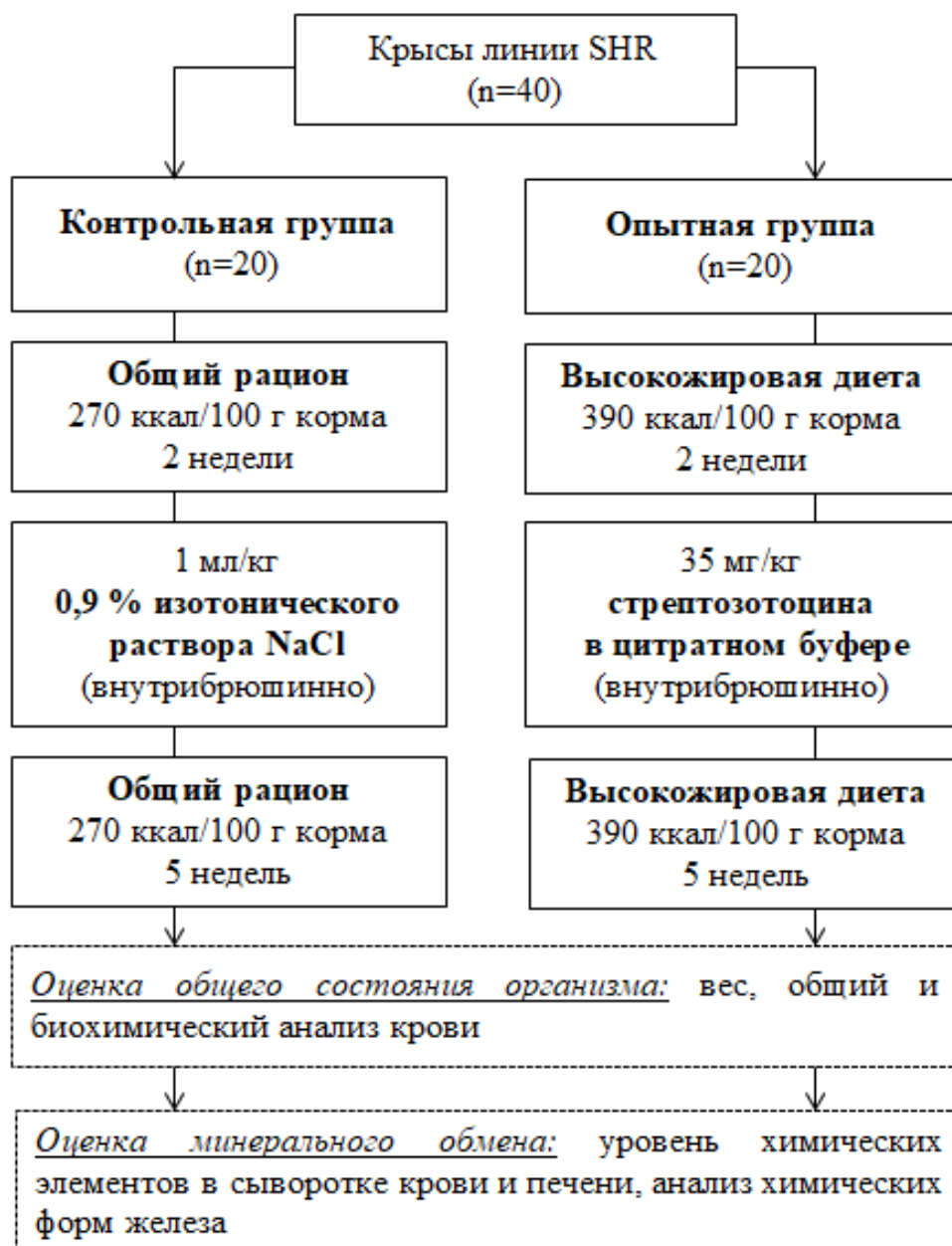


Рисунок 3 – Общая схема экспериментального исследования

В исследовании использовали спонтанно-гипертензивных крыс-самцов линии SHR (n=40) массой 180-200 грамм в возрасте 10-12 недель. Выбор объекта исследования связан с тем, что крысы данной имеют склонность к раннему набору веса и постпрандиальной гипергликемии (Wang B. et al., 2014; Elmarakby A.A., Sullivan J.C., 2021).

Эксперименты на животных осуществляли в соответствии с протоколами Женевской конвенции. Животные получали соответствующий эксперименту рацион и воду без ограничений. В течение 2 недель контрольная группа животных получала общий рацион, а опытная группа получали высокожировую диету (ВЖД), основанную на добавлении к общему рациону свиного жира и кокосового масла. Калорийность общего рациона составляла 270 ккал/100 г корма, а калорийность высокожировой диеты – 390 ккал/100 г корма.

Существует четыре базовых протоколов с использованием стрептозотоцина для моделирования различных диабетических состояний. Для моделирования сахарного диабета 2 типа рекомендуют использовать однократную инъекцию с умеренной дозой стрептозотоцина (Furman B.L., 2021). В связи с этим, на 15-ые сутки животным опытной группы вводили внутривентриально 35 мг/кг стрептозотоцина в цитратном буфере (pH 4,5) после 12-часового голодания с целью моделирования сахарного диабета 2 типа (Radenkovic M. et al., 2016); животным контрольной группы – 1 мл/кг изотонического раствора NaCl (0,9 %).

Таким образом, высокожировая диета провоцирует резистентность к инсулину, а затем введенная умеренная доза стрептозотоцина вызывает небольшую гибель  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, однако при этом компенсаторно увеличивается их масса и секреция инсулина. В результате возникает гипергликемия, связанная с гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину (Furman B.L., 2021).

По завершении учетного периода все животные были выведены из эксперимента. Забор биоматериала (кровь, печень) у лабораторных животных

осуществляли утром натощак с целью дальнейшей детальной оценки элементного гомеостаза.

### 2.3 Методы исследований

**Анкетирование и антропометрия.** Была разработана специальная анкета, учитывающая стоматологический анамнез пациентов. У пациентов измеряли вес, рост и на основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и индекс Рорера:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела, г}}{\text{Длина тела, см}^2} \quad \text{Индекс Рорера} = \frac{\text{Масса тела, г}}{\text{Длина тела, см}^3}$$

**Методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы.** Оценивали уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и пульсовое давление (ПД). Измерения проводили с помощью автоматического тонометра. Процедуры осуществлялись в состоянии покоя, пациенты не совершали физических нагрузок в течение нескольких часов перед измерением. На основе полученных данных рассчитывались гемодинамические индексы, такие как систолический объем крови (СОК) и минутный объем крови (МОК):

$$\text{СОК} = [(101 + 0,5 * \text{ПД}) - (0,6 * \text{ДАД})] - 0,6 * \text{возраст, г}$$

$$\text{МОК} = \text{СОК} * \text{ЧСС}$$

**Методы оценки адаптации организма.** Адаптационный потенциал (АП) оценивали с помощью метода Р.М. Баевского, который базируется на показателях сердечно-сосудистой системы, антропометрических данных и возрасте испытуемых (Горст В.Р. и др., 2018):

$$\text{АП} = (0,011 * \text{ЧСС}) + (0,014 * \text{САД}) + (0,008 * \text{ДАД}) + (0,014 * \text{возраст, г}) + (0,009 * \text{масса тела, кг}) - (0,009 * \text{длина тела, см}) - 0,27.$$

Согласно данной методике, полученный в баллах результат соответствует определенной степени адаптации организма: < 2,6 – удовлетворительная адаптация; 2,6-3,09 – напряжение механизмов адаптации; 3,10-3,6 – неудовлетворительная адаптация; > 3,6 – срыв адаптации.

Уровень адаптации лабораторных животных оценивали по методике, разработанной Гаркави Л.Х.

**Морфологические и биохимические методы исследования крови.** Общий анализ с расширенной лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови и показатели костного обмена (щелочная фосфатаза, кальцитонин, паратиреоидный гормон и витамина Д) у исследуемых пациентов проводились натошак в аккредитованной лаборатории «Моя наука» (г. Оренбург).

У лабораторных животных образцы крови для исследования отбирали в конце эксперимента из аорты с использованием вакуумных пробирок VACUETTE (Австрия) с активатором свёртывания и разделительным гелем для биохимического исследования. Биохимические параметры оценивали с использованием коммерческих реагентов на анализаторе CS-T240 (Китай).

**Иммуноферментный анализ.** Образцы крови лабораторных животных в вакуумных пробирках с активатором свёртывания и разделительным гелем центрифугировались на стандартной лабораторной центрифуге (10 минут, 3500 об/мин). В полученной сыворотке крови оценивался уровень инсулина на спектрофотометре INNO (Южная Корея) с использованием коммерческого

набора ELISA Kit for Insulin. На основании полученных данных рассчитывался индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) (Megawati G. et al., 2023):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{инсулин, пг/мл} * \text{глюкоза, ммоль/л}}{405}$$

#### **Метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.**

Концентрацию химических элементов у пациентов определяли в сыворотке крови и слюне. Забор венозной крови натощак проводили вакуумной системой в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем, после чего центрифугировали их 10 минут при 1000 g для выделения сыворотки. Слюну собирали натощак (в режиме базальной секреции) после полоскания рта дистиллированной водой в пробирки типа Эппендорф. У лабораторных животных анализ элементов выполняли в сыворотке крови и печени.

Все растворы для данного вида анализа готовили из деионизированной чистой (18 МΩ/см, система Merck Millipore, Биллерика, Массачусетс, США). Разведение образцов проводили в полипропиленовых пробирках с завинчивающимися крышками (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co. Ltd, Чжейцзян, КНР). Перед анализом производилась очистка пробирок азотной кислотой (Sigma-Aldrich (Сент-Луис, США) при pH 2 с дальнейшей промывкой деионизированной водой. Калибровка проводилась с использованием четырех стандартных растворов (диапазон концентраций 0,5–50 мкг/л). Определялось содержание основных макро- и микроэлементов, а также токсичных химических элементов (18 показателей) в отобранных биосубстратах. методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) на масс-спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., Шелтон, США).

**Анализ химических форм железа.** Для исследования применяли сыворотку крови лабораторных животных. Для анализа содержания железа в сыворотке крови был использован гибридный метод, предложенный в 2008 г. Nischwitz et al. (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой). Масс-спектрометр NexION 300D использовался в качестве детектора. Эксклюзионную хроматографию проводили на ВЭЖХ-системе PerkinElmer 200 с использованием двух хроматографических колонок: для разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений. Приготовление образцов и стандартных растворов было проводилось в соответствии с методикой, предложенной в 2021 г. Ajsuvakova et al.

**Методы статистической обработки данных.** Результаты исследования сохранялись в программе Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA 10. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязей между параметрами применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Во всех статистических анализах определяли уровень значимости ( $p$ ), причём статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клинико-морфофункциональные характеристики и адаптационный потенциал у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена

Всем пациентам, участвующим в исследовании, были выполнены антропометрические измерения, а также оценено функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты антропометрических измерений и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Параметр	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
Возраст	58 (48-60)	57 (47-59)	58 (54-60)
Рост, см	177,5 (174-182)	178 (175-180)	173,5 (172-175)
Масса тела, кг	75 (72-79)	87 (84-92) <sup>aa</sup>	88 (87-92) <sup>bb, c</sup>
ИМТ	24,2 (23-24,6)	27,7 (26,6-28) <sup>aa</sup>	30 (28,8-30,7) <sup>bb, c</sup>
Индекс Рорера	13,5 (13,1-14)	15,4 (15-16,2) <sup>aa</sup>	16,8 (16-17,7) <sup>bb, c</sup>
ЧСС, уд/мин	69,5 (66-72,7)	71 (69,2-74)	81,5 (79-85) <sup>b, c</sup>
САД, мм рт. ст.	124,5 (122-128,7)	126 (125,2-129)	137 (131-140,7) <sup>bb, c</sup>
ДАД, мм рт. ст.	81 (78-82,7)	80 (78,3-84)	83 (82,6-89) <sup>b, c</sup>
ПД, мм рт. ст.	46 (43,4-49,5)	47 (44,2-49,7)	52 (49-56,3) <sup>bb, cc</sup>
СОК, мл	52,1 (50,7-54,3)	51 (48,4-52,6)	41 (38,4-42,6) <sup>bb, cc</sup>
МОК, л	3,8 (3,6-4,2)	3,7 (3,4-3,9)	3,3 (3,1-3,6) <sup>b, c</sup>
<p><i>Примечание:</i> ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, СОК – систолический объем крови, МОК – минутный объем крови; а, aa – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</p>			

Антропометрические исследования показали, что статистически значимо более высокие показатели ИМТ были у пациентов 1 и 2 групп, чем у контрольной группы на 14,4 % и 24 %, соответственно. Контрольная группа характеризовалась нормальными значениями ИМТ, в 1 группе у пациентов был избыточный вес, а во 2 группе отмечались пациенты с ожирением. Для наглядности значения ИМТ исследуемых пациентов представлены на рисунке 4.

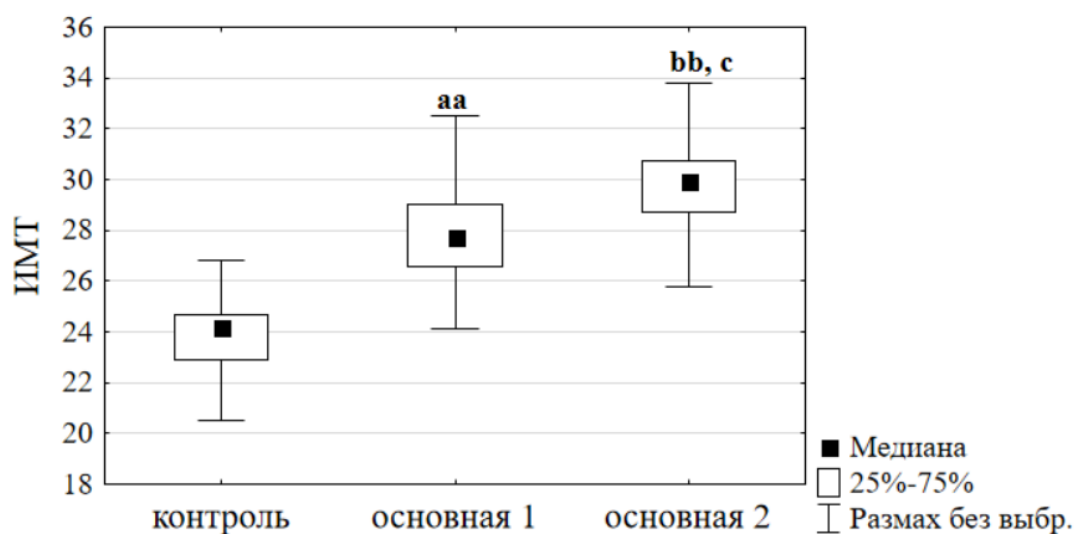


Рисунок 4 – Значения индекса массы тела у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

*Примечание:* а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Для индекса Рорера отмечалось статистически значимо более высокие значения данного индекса на 14 % в 1 группе и на 24,4 % во 2 группе относительно контрольной группы. Значения ЧСС во всех исследуемых группах соответствовали значениям нормы по данной возрастной группе. Однако во 2 группе ЧСС достигала верхних пределов нормы. В группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена выявлено

статистически значимо более высокий уровень САД на 10 %, ДАД на 2,4 % и ПД на 13 % относительно контрольных значений. У пациентов 2 группы медиальные значения САД и ПД превышали верхние границы нормы, что указывает на проявления артериальной гипертензии. Повышенные значения ПД является фактором риска неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией в зрелом и более старшем возрастах. Также у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена отмечались более низкие медиальные значения СОК И МОК относительно контрольных значений на 21,3 % и 13,1 %, соответственно. Снижение данных показателей ассоциируют с замедлением процессов метаболизма и физической активности миокарда (Погребняк Т.А., Сущенко Т.А., 2016).

В ходе настоящего исследования участниками явились пациенты, обращавшиеся за медицинской помощью в стоматологическую клинику с целью установления дентальных имплантов. В связи с этим им было проведено анкетирование, которое учитывало их стоматологический статус (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты анкетирования пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Параметр	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
Склонность к кровотечениям при удалении зубов	0 %	2 %	7 %
Наличие костных операций	3 %	12 %	44 %
Кровоточивость десен	10 %	24 %	56 %
Высыпания на слизистой рта	0 %	4 %	11%
Воспаления в челюстно-лицевой области	2 %	14 %	24%
Причины потери зубов: кариес пародонтит	74 %	62 %	33 %
	26 %	38 %	67 %

Из представленных данных видно, что у пациентов 2 группы по сравнению с контролем и 1 группой чаще встречалась склонность к кровотечениям при удалении зубов (7 %), кровоточивость десен (56 %), наличие костных операций в анамнезе (44 %), высыпаний на слизистой рта (11%) и воспалений в челюстной-лицевой области (24%). Основной причиной потери зубов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа был пародонтит (67%). Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде после дентальной имплантации не наблюдалось у пациентов всех обследованных групп. Однако у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена наблюдалось удлинение сроков заживления операционных ран и процессов остеоинтеграции.

Следующим этапом была проведена оценка показателей общего анализа крови (табл. 4).

Таблица 4 – Показатели общего анализа крови у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Показатели	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
СОЭ, мм/ч	5 (4,1-5,8)	9,65 <sup>aa</sup> (7,6-11,2)	9,2 <sup>bb</sup> (7,3-12,8)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,08 (4,97-5,1)	5,2 (5,1-5,4)	5 (4,92-5,2)
Гемоглобин, г/л	153,9 (151-156,5)	152,4 (150-154)	151,7 (148-154,3)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	247,4 (229-264)	259 (249,2-273)	351 <sup>bb, cc</sup> (308-392)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,45 (6,03-7,2)	7,05 <sup>aa</sup> (6,5-7,73)	8,05 <sup>bb, c</sup> (7-8,6)
Лимфоциты, %	32,25 (29,6-34,9)	32,1 (30,6-32,7)	32 (30,2-33,3)
Гранулоциты, %	59,2 (57,3-61,45)	58,2 (57-60,38)	59,15 (58,15-61,4)
Моноциты, %	7,85 (7,25-8)	7,9 (7,7-8)	7,55 <sup>c</sup> (7,4-7,78)
Базофилы, %	0	0	0

Эозинофилы, %	1,25 (1-1,8)	1,4 (1,3-1,5)	1,8 <sup>bb, c</sup> (1,53-2)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,1 (1 -1,3)	1,2 (1-1,4)	1,85 <sup>b, c</sup> (1-2,45)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	56,8 (52,7-59)	56,10 (55,45-57,77)	54,7 (51,5-57,7)
<i>Примечание:</i> СОЭ – скорость оседания эритроцитов; а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; с, сс – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ .			

По сравнению с условно-здоровыми пациентами у пациентов с нарушениями углеводного обмена была статистически значимо более высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) на 93 % и 84 %, уровень лейкоцитов на 9,3 % и 24,8 %, в 1 и 2 основных группах соответственно. Во 2 группе зафиксировано процентное снижение моноцитов и увеличение эозинофилов. В группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена также отмечался статистически значимо более высокий уровень тромбоцитов на 42 %. Данные изменения закономерны, так как известно, что механизм повышения уровня лейкоцитов при увеличении уровня гликемии обусловлен стимулирующим влиянием конечных продуктов распада глюкозы на лейкопоэз, окислительным стрессом, а также воздействием цитокинов, имеющих первостепенное значение в развитии воспалительных реакций (Li J. et al., 2023). Характерные изменения моноцитов и эозинофилов при сахарном диабете 2 типа и избыточном весе отмечены в нескольких исследованиях, однако причинно-следственная связь не установлена (Wan H. et al., 2020; Li R. et al., 2023). В ряде исследований доказано, что гипергликемия оказывает существенное влияние на свертывающую систему крови, что проявляется повышенным риском тромботических осложнений (Pretorius E., 2019).

В ходе исследования было показано влияние уровня гликемии на адаптационный потенциал организма по методике Р.М. Баевского (рис. 5).

Было установлено, что пациенты контрольной группы в 30 % случаев имели удовлетворительный уровень адаптации, а 70 % характеризовались напряжением механизмов адаптации. У пациентов 1 основной группы в 26,6 % случаев наблюдалась неудовлетворительная адаптация. В свою очередь у пациентов 2 основной группы в 53,4 % наблюдалась неудовлетворительная адаптация, а у 23,3 % – срыв адаптации.

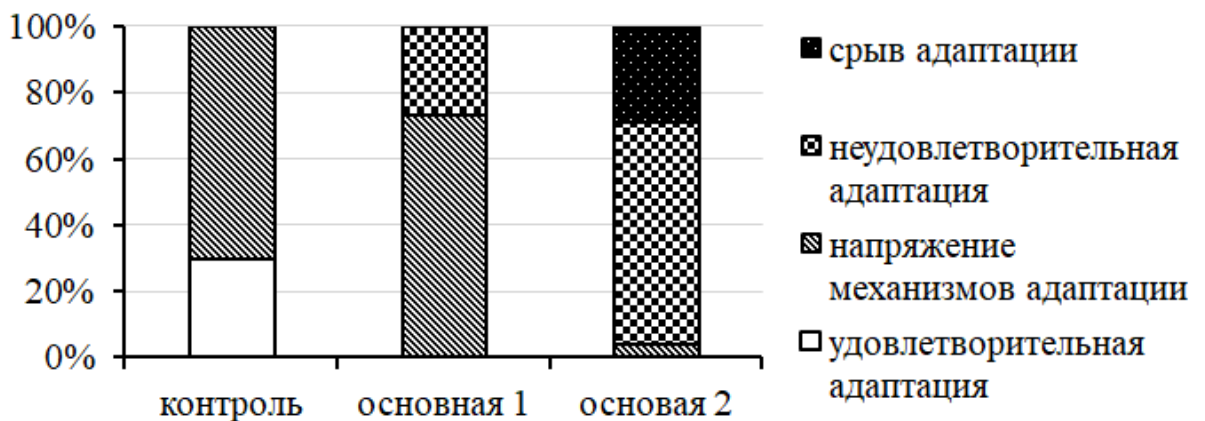


Рисунок 5 – Уровень адаптационного потенциала по Р.М. Баевскому у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Для оценки характеристик адаптационных реакций применялся метод Л.Х. Гаркави с соавторами (рис. 6).

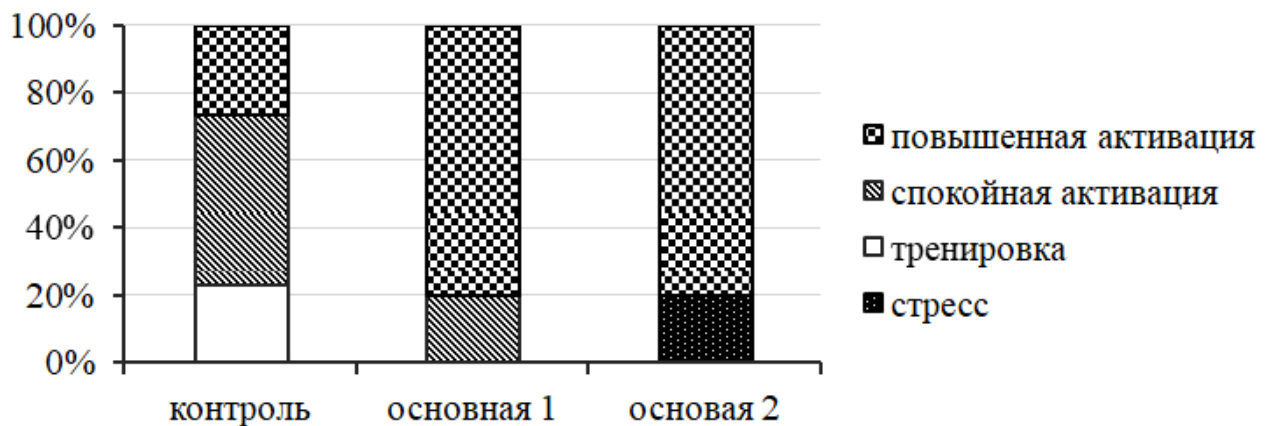


Рисунок 6 – Адаптационные реакции по Л.Х. Гаркави у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Контрольная группа в большинстве процентов случаев характеризовалась реакцией тренировки и спокойной активации, только у 26,7 % отмечалась реакция повышенной активации. У пациентов 1 основной группы преобладала реакция повышенной активации, тогда как у пациентов 2 основной группы в 20 % случаев развилась реакция стресса.

### 3.2 Показатели биохимического анализа и маркеры состояния метаболических процессов в костной ткани у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена

При оценке биохимического анализа крови у пациентов 1 и 2 основных групп была установлена атерогенная дислипидемия (табл. 5). Данное состояние выражалось в увеличении уровня триглицеридов и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП, что привело к увеличению коэффициента атерогенности.

Таблица 5 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Показатели	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
Общий белок, г/л	73,6 (72,5-74,9)	76,1 <sup>a</sup> (74,9-76,8)	76,9 <sup>b, c</sup> (75,9-77,9)
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (1,03-1,58)	2,21 <sup>aa</sup> (2-2,49)	2,56 <sup>bb, cc</sup> (2,2-3,2)
Холестерин, ммоль/л	5 (4,79-5,4)	5,94 <sup>aa</sup> (5,57-6,21)	5,82 <sup>bb</sup> (5,45-6,04)
ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,2-1,35)	1,1 <sup>aa</sup> (1,07-1,19)	1,05 <sup>bb, c</sup> (0,97-1,13)
ЛПНП, ммоль/л	2,72 (2,3-3,08)	3,1 <sup>a</sup> (2,72-3,56)	3,46 <sup>bb</sup> (3,21-3,61)
КА, %	3,06 (2,66-3,34)	4,5 <sup>aa</sup> (3,97-5,01)	4,65 <sup>bb</sup> (4,39-4,75)

Глюкоза, ммоль/л	4,73 (4,48-4,96)	5,8 <sup>aa</sup> (5,79-5,97)	8,39 <sup>bb, cc</sup> (8,09-8,79)
HbA1c, %	5,39 (5,27-5,59)	6,05 <sup>aa</sup> (5,84-6,21)	7,57 <sup>bb, cc</sup> (7,03-8,12)
<p><i>Примечание:</i> КА – коэффициент атерогенности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, HbA1c – гликированный гемоглобин; а, aa – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</p>			

По сравнению с контрольной группой у пациентов с нарушениями углеводного обмена была статистически значимо более высокий уровень триглицеридов на 84,2 % и 113,3 %, холестерина на 18,8 % и 16,4 %, ЛПНП на 14 % и 27,2 %, коэффициента атерогенности на 47 % и 52 %, глюкозы на 22,6 % и 77,3 %, гликированного гемоглобина на 12,2 % и 40,4 % и более низкий уровень ЛПВП на 11,2 % и 15,3 % в 1 и 2 основных группах соответственно. При сравнении основных групп между собой было установлено, что в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, отмечался статистически значимо более высокий уровень триглицеридов на 15,8 %, глюкозы на 44,6 %, гликированного гемоглобина на 25,1 % на фоне более низких значений уровня ЛПВП на 4,5 %. Такие нарушения в липидном обмене часто связаны с резистентностью к инсулину, которая может влиять на активность липопротеинлипазы, белка-переносчика эфиров холестерина, белка-переносчика фосфолипидов, эндотелиальной липазы и липазы печени (Chapman M.J. et al., 2011; Athyros V.G. et al., 2018). Также у пациентов 1 и 2 групп были отмечены незначительно более высокие уровни общего белка относительно контрольных значений.

Ряд клинических исследований показывают, что прогрессирование сахарного диабета 2 типа нарушает работу клеток костной ткани (остеобластов, остеокластов и остеоцитов), что связано с резистентностью к инсулину, конечными продуктами гликирования и увеличением количества

активных форм кислорода (Larmanee S. et al., 2014; Wongdee K. et al., 2017). Результаты исследования показали, что маркеры метаболизма костной ткани у пациентов всех групп находились в пределах нормальных значений, исключение составил уровень витамина Д (табл. 6). Однако у пациентов 1 и 2 основных групп относительно контрольных значений наблюдалась более высокая активность щелочной фосфатазы на 12 % и 26 %, уровень паратиреоидного гормона на 37,5 % и 41,2 % на фоне более низкого уровня кальцитонина на 35,1 % и 69,3 %, витамина Д на 23,7 и 49,5 %, соответственно.

Таблица 6 – Показатели маркеров метаболизма костной ткани у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена

Показатели	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	153,2 (147,6-160,6)	171,6 <sup>a</sup> (163,6-184)	193 <sup>bb, c</sup> (172,3-208,9)
Кальцитонин, пг/мл	5,98 (4,08-6,68)	3,88 <sup>a</sup> (1,08-5,59)	1,83 <sup>bb, c</sup> (1,08-2,75)
Паратиреоидный гормон, пг/мл	33 (27,5-38,5)	45,4 <sup>aa</sup> (42,84-46,9)	46,64 <sup>bb</sup> (46,03-47,6)
Витамин Д, мкг/л	40,03 (36,47-44,65)	30,55 <sup>aa</sup> (29,52-31,3)	20,2 <sup>bb, cc</sup> (19,2-21,5)
<i>Примечание:</i> а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ .			

При сравнении основных групп между собой было установлено, что в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, отмечалась статистически значимо более высокая активность щелочной фосфатазы на 12,4 % на фоне более низких значений кальцитонина на 52,8 % и витамина Д на 33,7 %.

Для наглядного иллюстрирования состояния костного метаболизма представлены ортопантограммы пациента контрольной группы и пациента с выраженными нарушениями углеводного обмена.

На рисунке 7 изображена ортопантограмма пациента, который обратился в клинику для протезирования из-за частичного отсутствия зубов на верхней и нижней челюсти. При осмотре конфигурация лица не была нарушена, цвет кожных покровов обычной окраски, открывание рта свободное, жевание и глотание не нарушены. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Клинический диагноз – частичное отсутствие зубов верхней челюсти 3 класс по Кеннеди, частичное отсутствие зубов нижней челюсти 2 класс по Кеннеди, потеря жевательной эффективности по Агапову 34 %. Этиология – кариес и его осложнения. Было принято решение выполнить дентальную имплантацию на верхней и нижней челюсти.

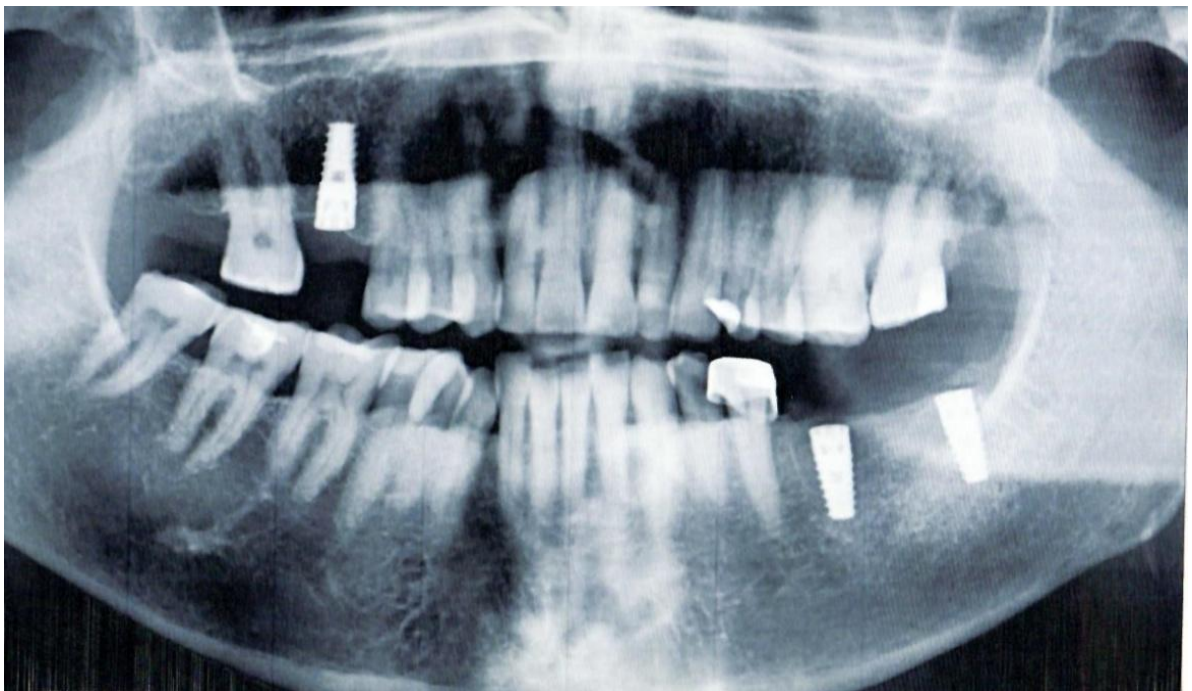


Рисунок 7 – Ортопантомограмма пациента контрольной группы

На рисунке 8 представлена ортопантограмма пациента, которому в клинике была выполнена операция дентальной имплантации на верхней челюсти в проекции отсутствующего зуба 1.2. У пациента был диагностирован хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени в стадии ремиссии. По данным рентгенологической картины пациента в области верхней челюсти установлен имплантат в проекции 12. Имело место убыль костной ткани на  $1/3$  длины корня зуба в проекции зубов 1.4-2.4, 3.4-4.4, 3.7,3.8,4.7,4.8. В области зубов 1.6, 2.7,2.8, убыль костной ткани составляла  $2/3$  длины корня зуба. Клинический диагноз – частичное отсутствие зубов верхней челюсти 2 класс по Кеннеди, частичное отсутствие зубов нижней челюсти 3 класс по Кеннеди, потеря жевательной эффективности по Агапову 58%. Этиология – кариес и его осложнения, хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени в стадии ремиссии.

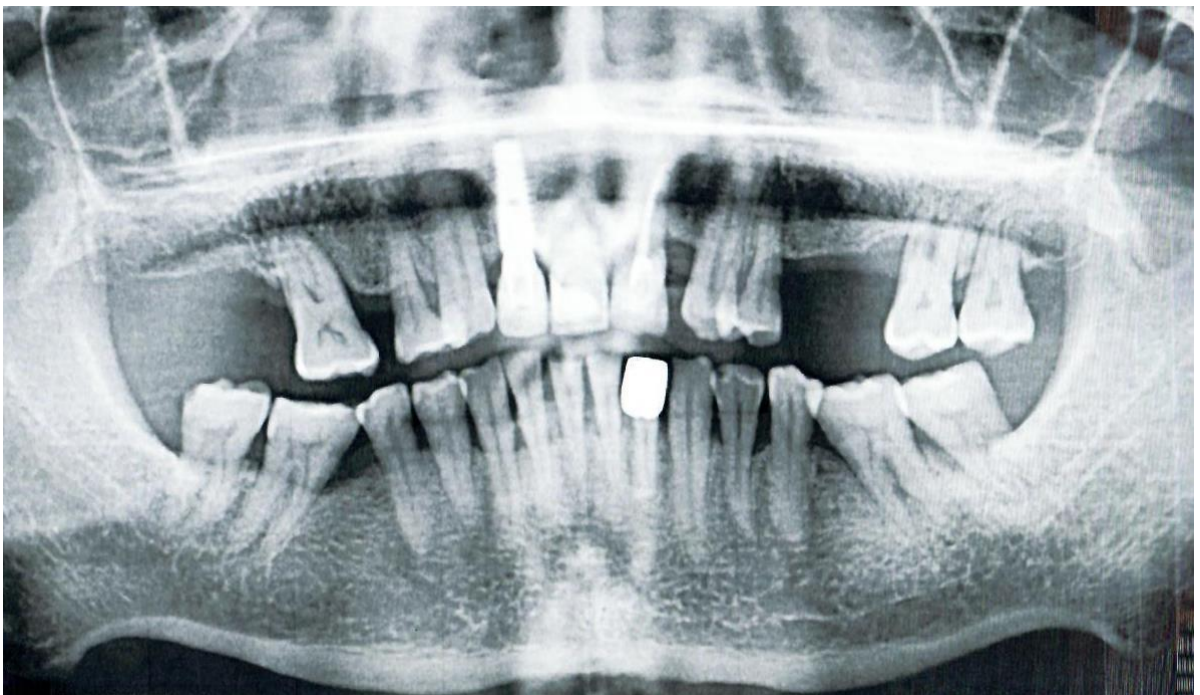


Рисунок 8 – Ортопантомограмма пациента 2 группы  
(с сахарным диабетом 2 типа)

### **3.3 Закономерности формирования элементного гомеостаза у здоровых лиц и пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена**

Большое количество исследований указывают на неоспоримую связь между осложнениями гипергликемии, в частности нарушением метаболизма костной ткани, и элементным гомеостазом (Wongdee K. et al., 2017; Jiang Z. et al., 2022; Ru Q. et al., 2024). В связи с этим был проведён анализ общего содержания химических элементов в сыворотке крови и слюне у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена.

#### **3.3.1 Оценка общего содержания химических элементов в сыворотке крови исследуемых пациентов**

В таблице 7 представлены результаты общего содержания химических элементов в исследуемых группах. Установлено, что уровень йода был ниже нормальных значений во всех исследуемых группах. Данный факт объясняется биогеохимическими особенностями территории, так как известно, что Оренбургская область является дефицитной по содержанию йода (Мирошников С.В. и др., 2013). У пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена уровень остальных эссенциальных химических элементов соответствовал нормальным значениям, однако наблюдалась статистически значимо более низкие уровни кобальта на 7,3 %, кальция на 3 %, и более высокий уровень хрома на 30,6 %, марганца на 15,1 %, соответственно. У пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена уровень цинка был ниже установленных нормальных значений. Относительно контрольных значений у пациентов с выраженными

нарушениями углеводного обмена зафиксированы более низкие уровни кобальта на 21,2 %, натрия на 20,2 %, кальция на 11,5 %, железа на 8,83 % и более высокие значения меди на 18,1 %, марганца на 12,8 %, калия на 6,7 %, соответственно.

Таблица 7 – Содержание химических элементов в сыворотке крови у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена, мкг/мл

Элемент	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
<b>Макроэлементы</b>			
Ca	106,7 (105,1-112,7)	103,5 <sup>aa</sup> (102,4-104,5)	94,4 <sup>bb, cc</sup> (92,7-97,1)
K	250,6 (233,3-270,4)	259,4 (254,2-264,8)	267,5 <sup>b</sup> (246,2-277,9)
Mg	21,7 (20,7-22,5)	21,4 (20,8-21,8)	20,8 (19,7-22,1)
Na	2 739 (2 435-2 983)	2 613 (2 501-2 668)	2 184 <sup>bb, cc</sup> (2 139-2 290)
P	159,1 (148,9-164,6)	163,1 (160,2-169)	160 (154,1-164,5)
<b>Эссенциальные химические элементы</b>			
Co	0,0009 (0,00081-0,00095)	0,00084 <sup>a</sup> (0,00081-0,00088)	0,00071 <sup>bb, cc</sup> (0,00061-0,0008)
Cr	0,00092 (0,0008-0,00104)	0,0012 <sup>aa</sup> (0,00098-0,00138)	0,00084 <sup>c</sup> (0,00058-0,0012)
Cu	0,98 (0,87-1,03)	0,949 (0,927-0,983)	1,16 <sup>bb, c</sup> (1,14-1,18)
Fe	1,5 (1,47-1,52)	1,46 (1,34-1,54)	1,37 <sup>b</sup> (1,3-1,4)
I	0,0469 (0,0430-0,0506)	0,0453 (0,0442-0,0478)	0,0407 <sup>bb, cc</sup> (0,0357-0,0452)
Mn	0,0026 (0,0022-0,0031)	0,003 <sup>a</sup> (0,0028-0,0031)	0,0029 <sup>b</sup> (0,0027-0,0031)
Se	0,126 (0,116-0,135)	0,124 (0,121-0,127)	0,132 (0,129-0,133)
Zn	0,909 (0,889-0,972)	0,897 (0,880-0,918)	0,743 <sup>bb, cc</sup> (0,713-0,768)
<b>Токсичные химические элементы</b>			
Al	0,0148 (0,0071-0,0267)	0,0299 <sup>aa</sup> (0,0249-0,0379)	0,0425 <sup>bb, c</sup> (0,0313-0,0529)

As	0,00296 (0,00281-0,003)	0,00285 (0,00279-0,00289)	0,0033 <sup>b</sup> (0,00313-0,00349)
Cd	0,00005 (0,00003-0,00015)	0,00004 (0,00003-0,00005)	0,00013 <sup>cc</sup> (0,00004-0,0002)
Pb	0,00047 (0,00033-0,00085)	0,00110 <sup>aa</sup> (0,00086-0,00135)	0,00146 <sup>bb</sup> (0,00084-0,00191)
<i>Примечание:</i> а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ .			

В группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, отмечались статистически значимо более низкие уровни хрома на 30 %, цинка на 17,5 %, натрия на 16,4 %, кобальта на 15,4 %, йода на 10,1 %, кальция на 8,79 % и более высокий уровень Си на 22,2 % (рис. 9)

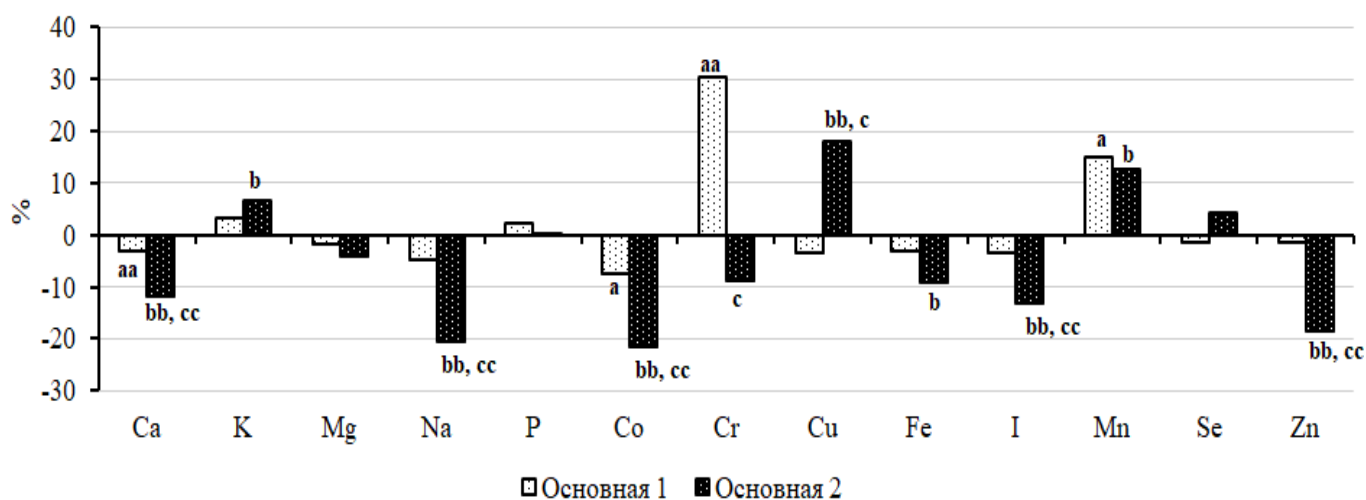


Рисунок 9 – Относительные значения содержания эссенциальных химических элементов в сыворотке крови у пациентов при нарушениях углеводного обмена

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Интересно отметить тот факт, что у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена уровень хрома повышался, тогда, как у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена снижался. Установлено, что уровень гликемии влияет на содержание токсичных химических элементов (рис. 10). В 1 группе относительно условно-здоровых пациентов выявлено статистически значимо более высокий уровень Al на 102 % и Pb на 146 %, во 2 группе Al на 187 %, As на 11,4 % и Pb на 210 %. У пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена отмечались статистически значимо более высокие уровни алюминия на 42,1 % и свинца на 27,2 %.

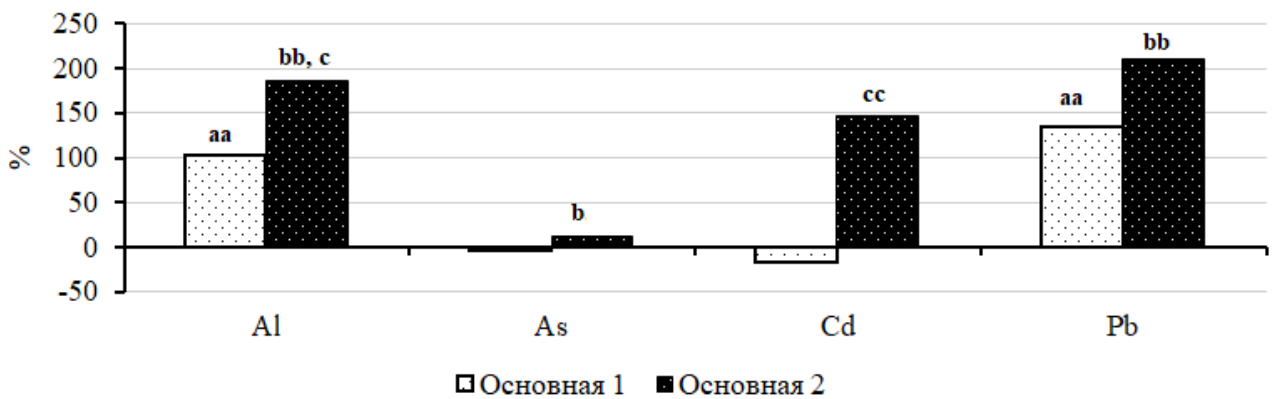


Рисунок 10 – Относительные значения содержания токсичных химических элементов в сыворотке крови у пациентов при нарушениях углеводного обмена

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; a, aa – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Таким образом, более выраженные изменения элементного гомеостаза сыворотки крови наблюдались в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена.

### 3.3.2 Оценка общего содержания химических элементов в слюне исследуемых пациентов

Гомеостатические механизмы долгое время поддерживают показатели крови в стабильном состоянии, несмотря на эндо- и экзогенные факторы влияния. По этой причине внимание современных исследователей сосредоточены на поиске неинвазивных методов оценки химических элементов, которые могут служить биомаркерами ранних нарушений обмена веществ (Marín-Martínez L. et al., 2019; Zhang T. et al., 2023). Так как, в ходе проведенного анкетирования у пациентов 1 и 2 основных групп, были выявлены различные осложнения со стороны стоматологического статуса, то в качестве неинвазивного маркера была выбрана слюна (табл. 8). Химический состав слюны варьирует в широких пределах и зависит от множества факторов, поэтому для минимизации воздействия внешних фактор отбор слюны проводили у пациентов натошак в условиях базальной саливации.

Таблица 8 – Содержание химических элементов в слюне у пациентов в норме и при нарушениях углеводного обмена, мкг/мл

Элемент	Группы		
	Контроль	Основная 1	Основная 2
<b>Макроэлементы</b>			
Ca	82,3 (69,2-94,8)	97 <sup>a</sup> (86,6-109,6)	118,7 <sup>bb, c</sup> (83,3-149,8)
K	648,2 (542-750,2)	785,1 <sup>aa</sup> (742-860,7)	973,9 <sup>bb, cc</sup> (927,9-1 053)
Mg	13,9 (11,1-16,7)	11,2 (9,1-12,4)	12,8 (7,7-15,8)
P	129,5 (101-170,5)	186,3 <sup>a</sup> (157,4-195,4)	223,2 <sup>bb, cc</sup> (201,2-252)
Na	243,6 (217,13-289)	161 <sup>aa</sup> (140,8-178,6)	154,4 <sup>bb</sup> (137,8-173,7)

<b>Эссенциальные химические элементы</b>			
Co	0,0025 (0,0016-0,0035)	0,0031 (0,0025-0,0036)	0,0039 <sup>b</sup> (0,0026-0,0049)
Cr	0,0536 (0,0173-0,111)	0,0434 (0,022-0,0636)	0,0516 (0,0302-0,0804)
Cu	0,251 (0,203-0,441)	0,235 (0,214-0,265)	0,264 (0,238-0,299)
Fe	1,52 (1,06-5,36)	1,7 (1,57-1,86)	1,8 (1,67-1,93)
I	0,219 (0,158-0,232)	0,311 (0,207-0,360)	0,346 (0,253-0,484)
Mn	0,123 (0,069-0,315)	0,123 (0,093-0,156)	0,136 (0,113-0,172)
Se	0,0086 (0,0066-0,0119)	0,01 (0,0078-0,012)	0,01 (0,008-0,012)
Zn	2,11 (1,86-2,43)	4,96 <sup>a</sup> (2,22-8,9)	8,9 <sup>bb, c</sup> (6,03-11,7)
<b>Токсичные химические элементы</b>			
Al	0,323 (0,295-0,3619)	0,539 <sup>aa</sup> (0,332-1,57)	0,827 <sup>bb</sup> (0,58-1,09)
As	0,0043 (0,0042-0,0044)	0,0047 <sup>a</sup> (0,0042-0,005)	0,0048 <sup>b</sup> (0,0042-0,0053)
Cd	0,00038 (0,0002-0,001)	0,00048 (0,0002-0,0005)	0,00054 (0,00023-0,00078)
Pb	0,0031 (0,0019-0,0039)	0,007 (0,0017-0,017)	0,0089 <sup>bb, cc</sup> (0,0071-0,0092)
<p><i>Примечание:</i> а, аа – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</p>			

В группе пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена были установлены более высокие уровни цинка на 136 %, фосфора на 43 %, калия на 21 %, кальция на 17 % на фоне более низких уровней натрия на 33 % относительно контроля. Аналогичные изменения были в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, наблюдались более высокие значения цинка на 318 %, фосфора на 72 %, кобальта на 53 %, калия на 50 %, кальция на 44 % на фоне более низких значений натрия на 36 %. Для наглядности, полученные данные представлены на рисунке 11.

При сравнении основных групп между собой было установлено, что в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, отмечалось статистически значимо более высокие значения цинка на 79,4%, калия на 24 %, кальция на 22,3 % и фосфора на 20 %.

Полученные результаты интересны в контексте того, что больше половины пациентов с различными уровнями нарушений углеводного обмена имели заболевания пародонта. При данных патологиях изменяется рН слюны, что закономерно связано с содержанием таких химических элементов, как кальций, фосфор, калий и натрий (Rajesh K.S. et al., 2015).

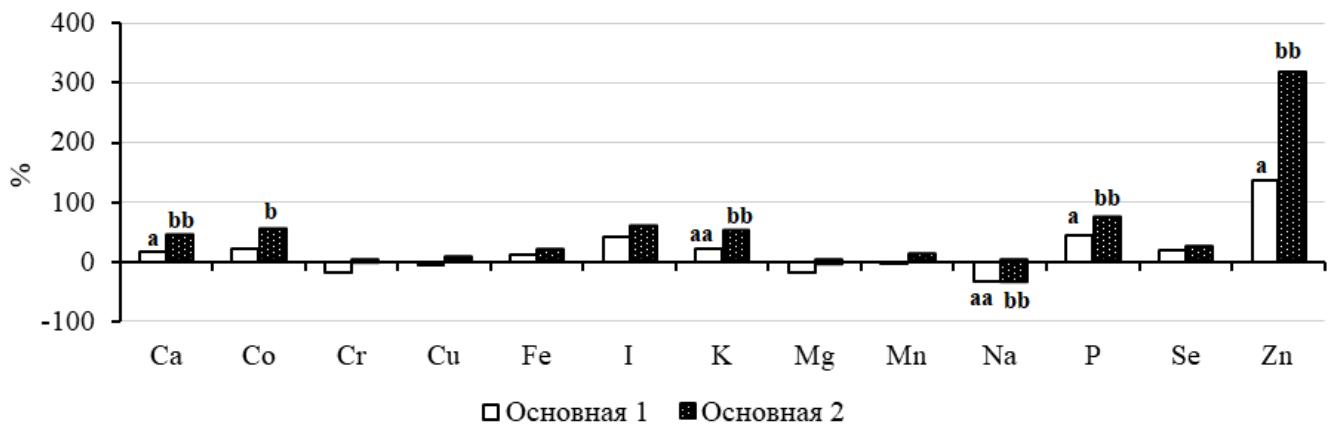


Рисунок 11 – Относительные значения содержания эссенциальных химических элементов в слюне у пациентов при нарушениях углеводного обмена

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; a, aa – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Как и в случае с сывороткой крови отмечалось статистически значимо более высокий уровень токсичных химических элементов в слюне относительно контрольных значений (рисунок 12). В 1 группе отмечалось статистически значимо более высокие уровни алюминия на 66,8 % и

мышьяка на 9,3 %, во 2 группе свинца на 187 %, алюминия на 156 % и мышьяка на 11,6 %.

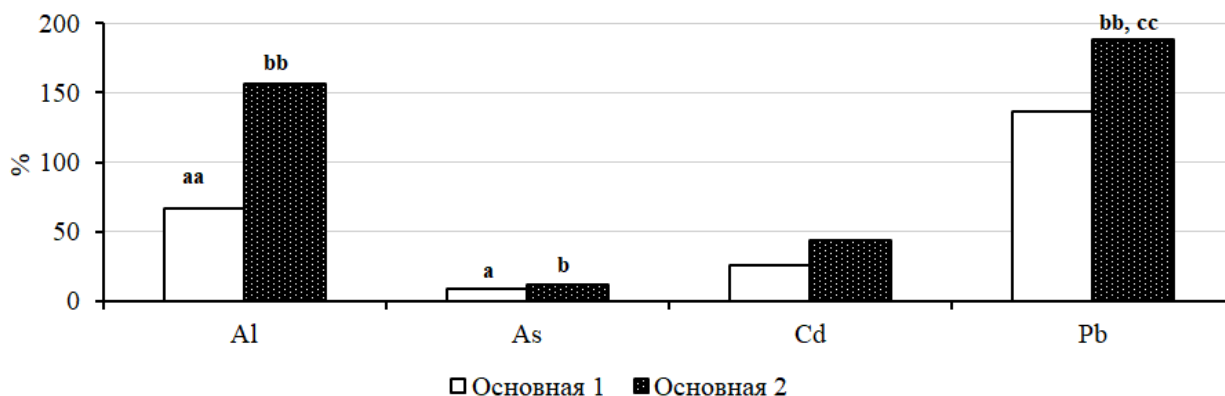


Рисунок 12 – Относительные значения содержания токсичных химических элементов в слюне у пациентов при нарушениях углеводного обмена

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; a, aa – статистически значимая разница между основной 1 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; b, bb – статистически значимая разница между основной 2 и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ; c, cc – статистически значимая разница между основной 1 и 2 группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

При сравнении основных групп между собой было установлено, что в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, относительно пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, отмечалось статистически значимо более высокий уровень свинца на 27 %.

### 3.4 Особенности интегративных процессов у пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена

С целью выявления интегративных процессов между элементарным гомеостазом и показателями углеводного и липидного обменов был проведён

корреляционный анализ между показателями углеводного, липидного обменов и уровнем химических элементов в сыворотке крови исследуемых пациентов (табл. 9).

Таблица 9 – Корреляционные связи между показателями углеводного, липидного обменов и химическими элементами в сыворотке крови исследуемых пациентов

Показатели	ОБ	ТГ	Х	ЛПВП	ЛПНП	КА	Г	НbA1c
<b>Макроэлементы</b>								
Ca	<b>-0,567</b>	<b>-0,570</b>	-0,392	<b>0,518</b>	<b>-0,420</b>	<b>-0,520</b>	<b>-0,798</b>	<b>-0,750</b>
K	0,063	0,076	0,081	-0,304	-0,049	0,182	0,237	0,156
Mg	-0,042	-0,275	0,001	0,126	-0,043	-0,092	-0,133	-0,253
P	-0,095	0,135	0,09	0,081	0,066	0,1	-0,007	-0,025
Na	<b>-0,466</b>	<b>-0,423</b>	-0,163	0,396	-0,286	<b>-0,431</b>	<b>-0,569</b>	<b>-0,477</b>
<b>Эссенциальные химические элементы</b>								
Co	-0,287	-0,334	-0,078	0,359	-0,142	-0,227	<b>-0,415</b>	-0,398
Cr	0,005	0,208	0,201	-0,139	0,032	0,223	0,004	0,01
Cu	<b>0,436</b>	0,366	0,139	-0,238	0,255	0,271	<b>0,59</b>	<b>0,524</b>
Fe	-0,279	-0,331	-0,199	0,307	-0,257	-0,330	<b>-0,423</b>	-0,383
I	-0,253	-0,258	-0,165	-0,166	-0,205	-0,258	-0,384	-0,349
Mn	0,184	0,175	0,273	-0,214	0,229	0,250	0,244	0,108
Se	0,181	0,11	-0,054	-0,131	0,1118	0,074	0,275	0,158
Zn	-0,343	<b>-0,453</b>	-0,111	0,374	-0,299	-0,266	<b>-0,638</b>	<b>-0,605</b>
<b>Токсичные химические элементы</b>								
Al	0,283	<b>0,402</b>	0,322	-0,273	0,288	0,394	<b>0,538</b>	<b>0,521</b>
As	0,2	0,014	-0,12	-0,183	0,056	0,009	0,311	0,262
Cd	0,155	0,160	-0,015	-0,083	0,189	0,045	0,174	0,314
Pb	0,312	0,231	0,291	-0,295	0,251	0,333	<b>0,464</b>	<b>0,41</b>
<p><i>Примечание:</i> ОБ – общий белок, ТГ – триглицериды, Х – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности, Г – глюкоза, НbA1c – гликированный гемоглобин; выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции (<math>r &gt; 0,4</math>; <math>p \leq 0,05</math>).</p>								

Для кальция были выявлены умеренно-значительные обратные связи с общим белком ( $r = -0,567$ ;  $p \leq 0,05$ ), триглицеридами ( $r = -0,570$ ;  $p \leq 0,05$ ), ЛПНП ( $r = -0,420$ ;  $p \leq 0,05$ ), коэффициентом атерогенности ( $r = -0,520$ ;  $p \leq 0,05$ ) и сильная обратная связь с глюкозой ( $r = -0,798$ ;  $p \leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином

( $r=-0,750$ ;  $p\leq 0,05$ ), а также сильная прямая связь с ЛПВП ( $r=0,518$ ;  $p\leq 0,05$ ). Среди макроэлементов отмечались обратные умеренно-значительные связи натрия с общим белком ( $r=-0,466$ ;  $p\leq 0,05$ ), триглицеридами ( $r=-0,423$ ;  $p\leq 0,05$ ), коэффициентом атерогенности ( $r=-0,431$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=-0,569$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=-0,477$ ;  $p\leq 0,05$ ). Из группы микроэлементов отмечалась обратная умеренная связь кобальта с глюкозой ( $r=-0,415$ ;  $p\leq 0,05$ ); прямые умеренно-значительные связи меди с общим белком ( $r=0,436$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=0,59$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,524$ ;  $p\leq 0,05$ ); обратная умеренная связь железа с глюкозой ( $r=-0,423$ ;  $p\leq 0,05$ ); а также обратные умеренно-значительные связи цинка с триглицеридами ( $r=-0,453$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=-0,638$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=-0,605$ ;  $p\leq 0,05$ ). Для токсичных химических элементов было обнаружено: прямые значительно-умеренные связи алюминия с триглицеридами ( $r=0,402$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=0,538$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,521$ ;  $p\leq 0,05$ ), а также прямые умеренные связи свинца с глюкозой ( $r=0,464$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,41$ ;  $p\leq 0,05$ ).

Следующим этапом был проведён корреляционный анализ между показателями углеводного, липидного обменов сыворотки крови и уровнем химических элементов в слюне исследуемых пациентов (табл. 10). Для кальция были выявлены прямые умеренные связи с глюкозой ( $r=0,410$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,419$ ;  $p\leq 0,05$ ). Для калия были выявлены прямые умеренно-значимые связи с триглицеридами ( $r=0,470$ ;  $p\leq 0,05$ ), коэффициентом атерогенности ( $r=0,431$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=0,672$ ;  $p\leq 0,05$ ), гликированным гемоглобином ( $r=0,609$ ;  $p\leq 0,05$ ), а также обратная умеренная связь с ЛПВП ( $r=-0,418$ ;  $p\leq 0,05$ ). Для фосфора выявлены прямые значимые связи с глюкозой ( $r=0,599$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,588$ ;  $p\leq 0,05$ ). Тогда как для натрия обратные значимые связи с глюкозой ( $r=-0,572$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=-0,619$ ;  $p\leq 0,05$ )

Таблица 10 – Корреляционные связи между показателями углеводного, липидного обменов сыворотки крови и химическими элементами в слюне исследуемых пациентов

Показатели	ОБ	ТГ	Х	ЛПВП	ЛПНП	КА	Г	НbA1c
<b>Макроэлементы</b>								
Ca	0,185	0,334	0,289	-0,259	0,239	0,322	<b>0,410</b>	<b>0,419</b>
K	0,393	<b>0,470</b>	0,344	<b>-0,418</b>	0,246	<b>0,431</b>	<b>0,672</b>	<b>0,609</b>
Mg	-0,065	-0,256	-0,019	0,260	-0,109	-0,274	-0,155	-0,091
P	0,236	0,361	0,322	-0,251	0,370	0,305	<b>0,599</b>	<b>0,588</b>
Na	-0,376	<b>-0,549</b>	-0,374	0,371	-0,218	-0,393	<b>-0,572</b>	<b>-0,619</b>
<b>Эссенциальные химические элементы</b>								
Co	0,171	0,249	0,070	-0,154	0,038	0,306	0,264	0,237
Cr	-0,025	0,051	0,014	0,039	0,011	0,008	-0,006	0,009
Cu	-0,017	-0,039	0,003	-0,059	-0,053	0,034	0,031	0,011
Fe	0,073	0,107	0,108	-0,116	0,079	0,118	0,166	0,105
I	0,324	0,358	0,136	-0,259	0,224	0,251	<b>0,410</b>	<b>0,408</b>
Mn	0,035	-0,013	-0,024	-0,014	-0,053	0,028	0,012	0,032
Se	-0,108	0,062	0,176	0,047	0,101	0,181	0,080	0,112
Zn	0,319	<b>0,504</b>	<b>0,421</b>	-0,338	<b>0,324</b>	<b>0,478</b>	<b>0,650</b>	<b>0,654</b>
<b>Токсичные химические элементы</b>								
Al	0,180	0,353	0,251	-0,207	0,179	0,326	<b>0,411</b>	<b>0,417</b>
As	0,181	0,234	0,170	-0,176	0,143	0,126	0,251	0,272
Cd	0,023	-0,036	-0,060	-0,049	0,111	-0,037	0,059	-0,035
Pb	0,121	<b>0,414</b>	0,169	-0,255	0,127	0,330	<b>0,448</b>	<b>0,411</b>
<p><i>Примечание:</i> ОБ – общий белок, ТГ – триглицериды, Х – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности, Г – глюкоза, НbA1c – гликированный гемоглобин; выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции (<math>r &gt; 0,4</math>; <math>p \leq 0,05</math>).</p>								

Из группы микроэлементов отмечалась прямая умеренная связь йода с глюкозой ( $r=0,410$ ;  $p \leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,408$ ;  $p \leq 0,05$ ); прямая значительная связь цинка с триглицеридами ( $r=0,504$ ;  $p \leq 0,05$ ), холестерином ( $r=0,421$ ;  $p \leq 0,05$ ), ЛПНП ( $r=0,324$ ;  $p \leq 0,05$ ), коэффициентом атерогенности ( $r=0,478$ ;  $p \leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=0,650$ ;  $p \leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,654$ ;  $p \leq 0,05$ ). Для токсичных химических элементов было обнаружено: прямая умеренная связь алюминия с глюкозой ( $r=0,411$ ;  $p \leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,417$ ;  $p \leq 0,05$ ); прямая умеренная связь

свинца с триглицеридами ( $r=0,414$ ;  $p\leq 0,05$ ), глюкозой ( $r=0,448$ ;  $p\leq 0,05$ ) и гликированным гемоглобином ( $r=0,441$ ;  $p\leq 0,05$ ).

Макро- и микроэлементы принимают непосредственное участие в биохимических процессах костной ткани. Ряд химических элементов являются кофакторами ферментов, регулирующих синтез костного матрикса, его минерализацию, а также равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани. Соответственно, дисбаланс любого из эссенциальных элементов в организме может нарушить костный метаболизм, особенно у людей старшего возраста (Ciosek *Z.* et al., 2021; Li M. et al., 2024).

В связи с этим была проанализирована взаимосвязь между химическими элементами и показателями костного метаболизма в сыворотке крови (табл. 11).

Таблица 11 – Корреляционные связи между показателями костного метаболизма и химическими элементами в сыворотке крови исследуемых пациентов

Показатель	Щелочная фосфатаза	Кальцитонин	ПТГ	Витамин Д
<b>Макроэлементы</b>				
Ca	<b>-0,411</b>	<b>0,553</b>	<b>-0,551</b>	<b>0,768</b>
K	0,184	-0,273	0,145	-0,216
Mg	-0,142	0,092	-0,085	0,220
P	0,032	-0,205	0,108	-0,016
Na	-0,320	0,372	<b>-0,452</b>	<b>0,567</b>
<b>Эссенциальные химические элементы</b>				
Co	-0,307	0,292	-0,261	<b>0,478</b>
Cr	0,054	-0,054	0,066	0,042
Cu	0,346	-0,387	0,375	<b>-0,618</b>
Fe	-0,148	<b>0,427</b>	-0,181	<b>0,473</b>
I	-0,110	0,265	-0,239	0,332
Mn	0,287	-0,256	0,064	-0,176
Se	0,194	-0,215	0,137	-0,273
Zn	-0,350	<b>0,434</b>	<b>-0,521</b>	<b>0,659</b>
<b>Токсичные химические элементы</b>				
Al	0,222	-0,376	0,287	<b>-0,571</b>

As	0,255	-0,131	0,123	-0,327
Cd	0,076	-0,136	0,161	-0,241
Pb	0,241	-0,302	0,293	<b>-0,497</b>
<i>Примечание:</i> ПТГ – а паратиреоидный гормон; выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции ( $r > 0,4$ ; $p \leq 0,05$ )				

Из макроэлементов отмечалась прямая умеренная связь кальция с кальцитонином ( $r=0,553$ ;  $p \leq 0,05$ ), сильная связь с витамином Д ( $r=0,7681$ ;  $p \leq 0,05$ ) и обратная умеренно-значительная связь с щелочной фосфатазой ( $r=-0,411$ ;  $p \leq 0,05$ ) и паратиреоидным гормоном ( $r=-0,551$ ;  $p \leq 0,05$ ); для натрия была характерна обратная умеренная связь с паратиреоидным гормоном ( $r=-0,452$ ;  $p \leq 0,05$ ) и прямая значительная связь с витамином Д ( $r=0,567$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Среди микроэлементов отмечена прямая умеренная связь кобальта с витамином Д ( $r=0,478$ ;  $p \leq 0,05$ ), обратная значительная связь меди с витамином Д ( $r=-0,618$ ;  $p \leq 0,05$ ), прямая умеренная связь железа с кальцитонином ( $r=0,427$ ;  $p \leq 0,05$ ) и витамином Д ( $r=0,473$ ;  $p \leq 0,05$ ), а также прямая умеренно-значительная связь цинка с кальцитонином ( $r=0,434$ ;  $p \leq 0,05$ ), витамином Д ( $r=0,659$ ;  $p \leq 0,05$ ) и обратная значительная связь с паратиреоидным гормоном ( $r=-0,521$ ;  $p \leq 0,05$ ). Из токсичных химических элементов обнаружена обратная умеренная связь с витамином Д для алюминия ( $r=-0,571$ ;  $p \leq 0,05$ ) и свинца ( $r=-0,497$ ;  $p \leq 0,05$ ).

В таблице 12 представлены результаты корреляционного анализа между химическими элементами в слюне и показателями костного метаболизма в сыворотке крови. Установлена прямая значительная связь калия с паратиреоидным гормоном ( $r=0,553$ ;  $p \leq 0,05$ ), обратная значительная связь с кальцитонином ( $r=0,503$ ;  $p \leq 0,05$ ) и обратная сильная связь с витамином Д ( $r=-0,745$ ;  $p \leq 0,05$ ); для фосфора выявлена прямая умеренная связь с паратиреоидным гормоном ( $r=0,440$ ;  $p \leq 0,05$ ), обратная умеренно-значительная связь с кальцитонином ( $r=-0,440$ ;  $p \leq 0,05$ ) и витамином Д ( $r=-0,610$ ;  $p \leq 0,05$ ); для натрия выявлена обратная умеренная связь с паратиреоидным гормоном ( $r=-0,476$ ;  $p \leq 0,05$ ), прямая умеренно-значительная связь с кальцитонином ( $r=0,440$ ;  $p \leq 0,05$ ) и витамином Д ( $r=0,599$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Таблица 12 – Корреляционные связи между показателями костного метаболизма в сыворотке крови и химическими элементами в слюне исследуемых пациентов

Показатели	Щелочная фосфатаза	Кальцитонин	ПТГ	Витамин Д
<b>Макроэлементы</b>				
Ca	0,374	-0,203	0,272	-0,327
K	0,378	<b>-0,503</b>	<b>0,489</b>	<b>-0,745</b>
Mg	-0,052	-0,035	-0,170	0,120
P	0,379	<b>-0,443</b>	<b>0,440</b>	<b>-0,610</b>
Na	-0,332	<b>0,440</b>	<b>-0,476</b>	<b>0,599</b>
<b>Эссенциальные химические элементы</b>				
Co	0,077	-0,157	0,158	-0,226
Cr	0,059	0,126	0,019	0,024
Cu	0,143	-0,070	-0,125	-0,059
Fe	0,059	-0,039	0,007	-0,129
I	0,345	-0,380	0,365	<b>-0,413</b>
Mn	-0,052	-0,021	-0,018	-0,006
Se	0,001	-0,071	0,065	-0,115
Zn	<b>0,551</b>	-0,359	<b>0,521</b>	<b>-0,648</b>
<b>Токсичные химические элементы</b>				
Al	0,376	-0,129	<b>0,422</b>	-0,389
As	0,102	-0,141	0,220	-0,289
Cd	0,158	-0,015	0,089	-0,055
Pb	<b>0,465</b>	-0,164	0,329	<b>-0,457</b>
<p><i>Примечание:</i> ПТГ – а паратиреоидный гормон; выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции (<math>r &gt; 0,4</math>; <math>p \leq 0,05</math>)</p>				

Среди микроэлементов выявлена обратная умеренная связь йода с витамином Д ( $r = -0,413$ ;  $p \leq 0,05$ ), а также прямая значительная связь цинка с щелочной фосфатазой ( $r = 0,551$ ;  $p \leq 0,05$ ), паратиреоидным гормоном ( $r = 0,521$ ;  $p \leq 0,05$ ) и обратная умеренная связь с витамином Д ( $r = -0,457$ ;  $p \leq 0,05$ ). Из группы токсичных химических элементов установлена прямая умеренная связь алюминия с паратиреоидным гормоном ( $r = 0,422$ ;  $p \leq 0,05$ ), а также

прямая умеренная связь свинца с щелочной фосфатазой ( $r=-0,465$ ;  $p\leq 0,05$ ) и обратная умеренная связь с витамином Д ( $r=-0,457$ ;  $p\leq 0,05$ ).

С помощью ранговой корреляции Спирмена также была выявлена обратная умеренная связь между уровнем кальция в сыворотке крови и его содержанием в слюне ( $r=-0,415$ ;  $p<0,05$ ) (рисунок 13).

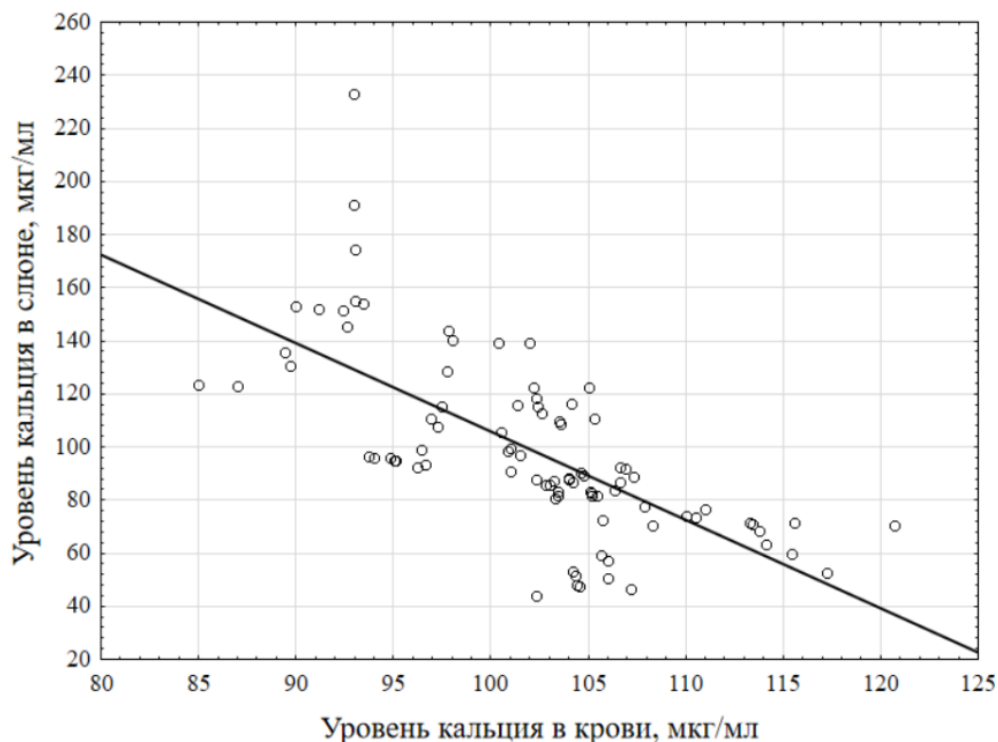


Рисунок 13 – График корреляционных зависимостей между общим содержанием кальция в сыворотке крови и слюне исследуемых пациентов

Также выявлена аналогичная обратная значительная связь для цинка ( $r=-0,560$ ;  $p<0,05$ ) (рисунок 14). Полученные результаты позволяют предположить, что уровень цинка и кальция в слюне могут служить неинвазивными маркерами ранних нарушений углеводного обмена.

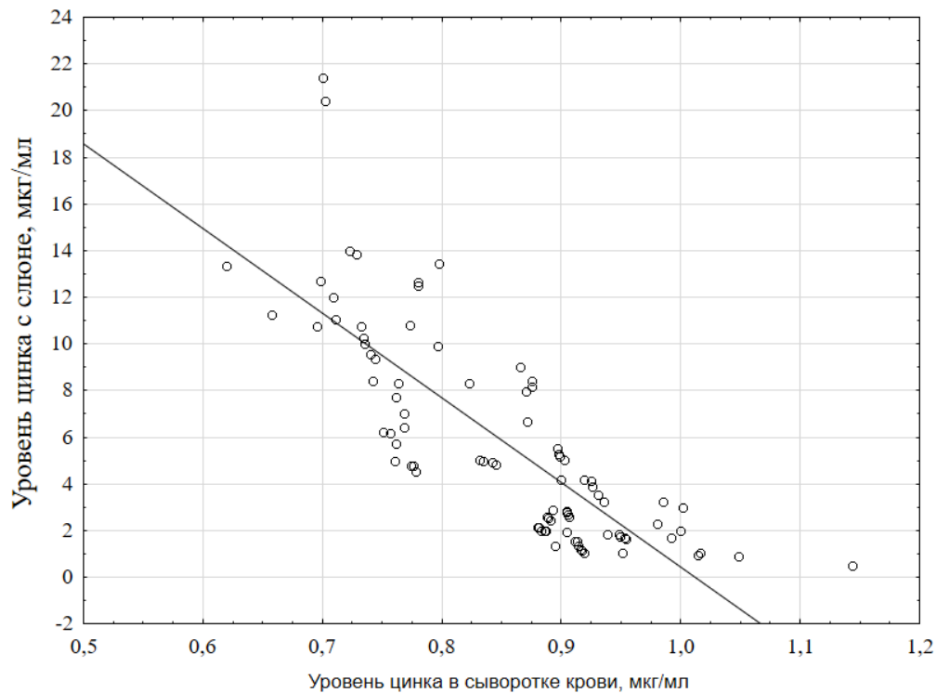


Рисунок 14 – График корреляционных зависимостей между общим содержанием кальция в сыворотке крови и слюне исследуемых пациентов

На рисунке 15 представлены общие корреляционные взаимосвязи между показателями химических элементов сыворотки крови и слюны с параметрами углеводного, липидного и костного обменов в сыворотке крови. Исследование уровня химических элементов у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена показал, что даже незначительный их дисбаланс влияет на ряд метаболических процессов в организме.

Учитывая, что у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена часто наблюдаются нарушения костного метаболизма, оценка элементного гомеостаза особенно важна в рамках предотвращения развития остеопороза, воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и других заболеваний костной ткани. Комплексный подход к изучению влияния микроэлементов на обмен веществ может способствовать более глубокому пониманию развития сахарного диабета 2 типа и разработке эффективных методов профилактики, диагностики и лечения данной патологии.

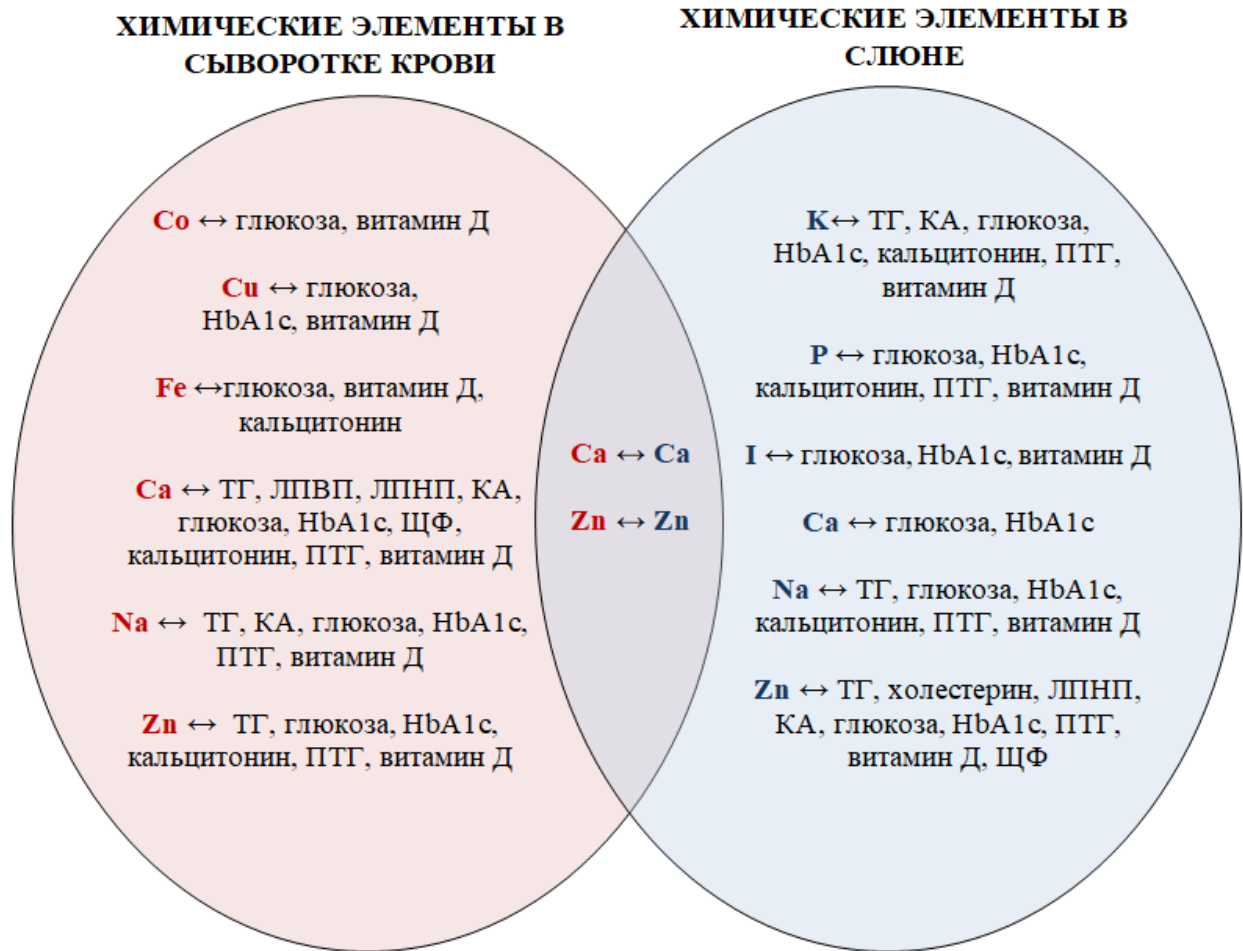


Рисунок 15 – Общие корреляционные взаимосвязи между показателями химических элементов сыворотки крови и слюны с параметрами углеводного, липидного и костного обменов в сыворотке крови

*Примечание:*  $r \geq 0,4$  при  $p \leq 0,05$

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Использование лабораторных животных позволяет исследовать влияние отдельных факторов (генетическая предрасположенность, неправильное питание, сниженная физическая активность, ожирение, стресс) на развитие патологии в контролируемых условиях (Martín-Carro L. et al., 2023). В рамках данного исследования модель нарушений углеводного обмена была создана на крысах линии SHR с помощью диеты с высоким содержанием жиров в сочетании с внутривентральным введением умеренной дозы стрептозотоцина (Furman B.L., 2021).

### **4.1 Морфометрические и биохимические показатели лабораторных крыс в норме и при моделировании нарушений углеводного обмена**

Результаты исследований показали, что сочетание высокожировой диеты с умеренной дозой стрептозотоцина приводит к увеличению массы тела лабораторных крыс из опытной группы на 24,3 % относительно контрольной группы (табл. 13). Фиксировалось статистически значимое увеличение потребления воды на 60,6 % в опытной группе животных. В конце эксперимента у животных опытной группы отмечено статистически значимо более высокий уровень глюкозы на 212 % (табл. 14). У лабораторных крыс при уровне глюкозы свыше 16,7 ммоль/л можно констатировать развитие диабетического состояния.

Таблица 13 – Динамика массы тела, потребления пищи и воды у лабораторных крыс в норме и при нарушениях углеводного обмена

Показатели		Группы	
		Контрольная группа	Опытная группа
Масса тела, г	0 сут.	187,3 (180,4-202,6)	186,7 (181,2-200,7)
	67 сут.	286,5 (274,3-297,7)	356,4 (348,2-376,2)**
Потребление корма, г/гол/сут	0 сут.	32,4 (29,7-35,6)	33,2 (30,1-36,2)
	67 сут.	33,1 (30,2-36,1)	33,8 (32,4-35,7)
Потребление воды, мл/гол/сут	0 сут.	44,3 (42,2-47,8)	43,7 (41,6-48)
	67 сут.	46,2 (43,5-48,3)	74,2 (66,5-81,6)
<i>Примечание: *, ** – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</i>			

Таблица 14 – Биохимические показатели лабораторных крыс в норме и при нарушениях углеводного обмена

Показатели	Группы	
	Контрольная группа	Опытная группа
Общий белок, г/л	68,2 (61,1-71,2)	66,4 (60,2-72,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,01-6,2)	17,8 (17,1-18,8)**
Триглицериды, ммоль/л	0,68 (0,6-0,71)	1,42 (1,12-1,57)**
Холестерин, ммоль/л	2,13 (1,93-2,3)	2,74 (2,61-2,83)**
Инсулин, пг/мл	208,3 (198,2-212,5)	218,7 (215,2-227,4)*
Индекс НОМА-IR	2,4 (2,1-3,2)	8,5 (8,3-9,1)**
<i>Примечание: *, ** – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</i>		

Для повышения надежности результатов у крыс был определен уровень инсулина и рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Уровень инсулина в опытной группе был статистически значимо выше контрольных значений на 4,8 %, в то время как НОМА-IR увеличился на 254 %. При развитии сахарного диабета 2 типа уровень инсулина может значительно варьироваться от нормальных значений до недостатка или избытка в зависимости от стадии течения заболевания. На начальных стадиях заболевания может наблюдаться высокая концентрация инсулина в крови из-

за того, что поджелудочная железа пытается компенсировать инсулинорезистентность организма. Однако со временем функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы ухудшается, что приводит к снижению выработки инсулина. Известно, что стрептозотоцин в умеренных дозах вызывает небольшую гибель  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, однако при этом компенсаторно увеличивается их масса и секреция инсулина (Furman B.L., 2021). Более высокие уровни глюкозы и инсулина в сыворотке крови животных опытной группы свидетельствует о способности организма компенсировать инсулинорезистентность повышенной секрецией инсулина, что может говорить о развитии начальной стадии сахарного диабета 2 типа (Кайдаш О.А. и др., 2020).

На фоне увеличения массы тела и выраженной гипергликемии у животных опытной группы отмечалось развитие гиперлипидемии, что также является сопутствующим осложнением сахарного диабета 2 типа. Отмечалось статистически значимо более высокий уровень триглицеридов на 108 % и холестерина на 28,6 %. Показатель общего белка в опытной группе животных не претерпел статистически значимых изменений. Еще одним методом важным методом в оценки проявлений диабетических состояний является пероральный глюкозотолерантный тест. Результаты данного теста к концу эксперимента представлены на рисунке 16. У крыс опытной группы уровень глюкозы в крови был значительно повышен во все интервалы времени после введения глюкозы.

Таким образом, совокупность полученных данных дало основание к подтверждению того, что у лабораторных крыс опытной группы на фоне употребления высокожировой диеты и внутрибрюшинной инъекции умеренной дозы стрептозотоцина развиваются нарушения углеводного обмена.

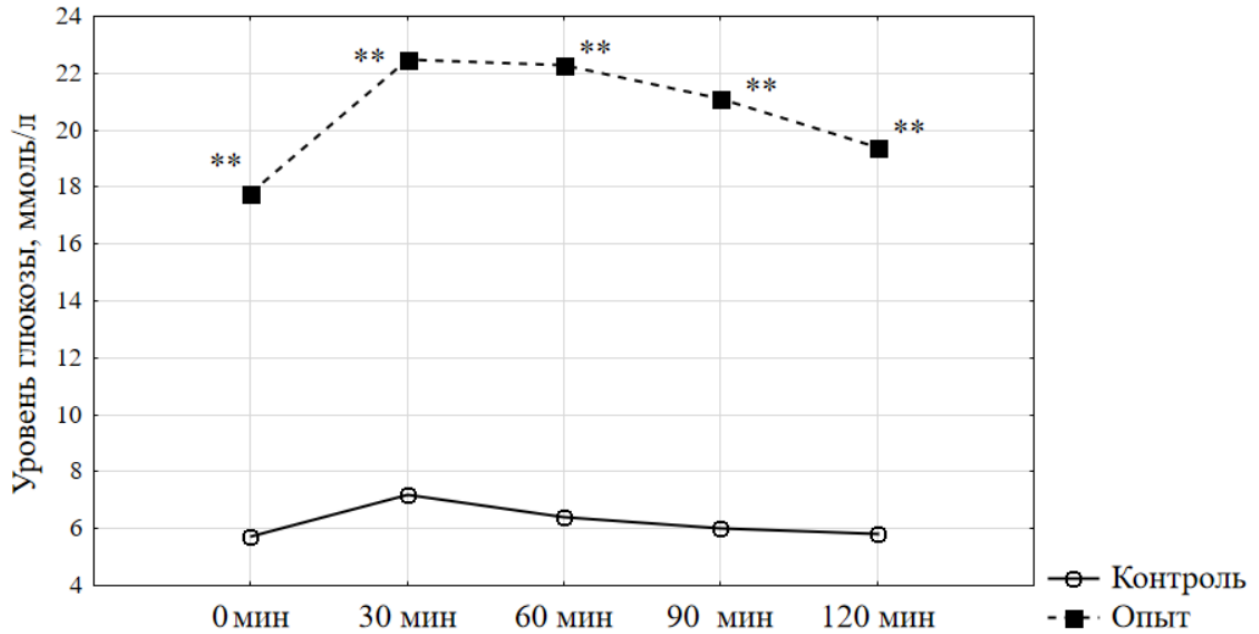


Рисунок 16 – Результаты перорального глюкозотолерантного теста

Примечание: \*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

#### 4.2 Оценка общего содержания химических элементов в организме лабораторных крыс в норме и при моделировании нарушениях углеводного обмена

Для оценки элементного гомеостаза организма было определено общее содержание химических элементов в сыворотке крови и печени.

Кровь играет ключевую роль в транспорте веществ, что делает ее важной средой для анализа состояния организма (Hasanato R.M., 2020). У крыс с нарушениями углеводного обмена установлены статистически значимо более высокие значения меди на 23,1 % и марганца на 14,7 % на фоне более низких уровней хрома на 20,6 %, железа на 18,2 %, цинка на 12,6 %, кальция на 9,9 %, магния на 7,42 % и натрия на 3,2 % (табл. 15).

Таблица 15 – Содержание химических элементов в сыворотке крови крыс в норме и при нарушениях углеводного обмена, мкг/мл

Элемент	Группы	
	Контрольная группа	Опытная группа
<b>Макроэлементы</b>		
Ca	135,3 (132,2-139,8)	121,9 (119,2-123,3)**
K	280,1 (273,4-290,3)	291,8 (279,7-300,8)
Mg	36,1 (35-37,9)	33,4 (32,5-35)*
P	167,1 (157,4-174,4)	169,4 (158,7-178,4)
Na	3 966 (3 883-4 022)	3 839 (3 813-3 905)*
<b>Эссенциальные химические элементы</b>		
Co	0,002 (0,0019-0,0021)	0,0018 (0,0017-0,002)
Cr	0,0019 (0,0014-0,0027)	0,0015 (0,0012-0,0018)**
Cu	2,22 (2,17-2,28)	2,73 (2,43-3,35)*
Fe	3,1 (2,8-3,2)	2,53 (2,44-2,77)*
I	0,122 (0,119-0,13)	0,12 (0,115-0,125)
Mn	0,0054 (0,0051-0,0056)	0,0062 (0,0052-0,0067)*
Se	0,652 (0,608-0,684)	0,656 (0,598-0,704)
Zn	1,59 (1,52-1,65)	1,39 (1,34-1,55)**
<b>Токсичные химические элементы</b>		
Al	0,115 (0,08-0,146)	0,14 (0,092-0,223)*
As	0,034 (0,032-0,036)	0,035 (0,029-0,037)
Cd	0,00013 (0,00005-0,00017)	0,00017 (0,00006-0,00018)
Pb	0,00047 (0,00042-0,00051)	0,00064 (0,00051-0,00073)**
<p><i>Примечание:</i> *, ** – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при <math>p \leq 0,05</math> и <math>p \leq 0,01</math>.</p>		

Для наглядности полученные данные представлены на рисунке 17. Также отмечалось статистически значимо более высокие уровни токсичных химических элементов: алюминия на 21,7 % и свинца на 36,2 %. Полученные результаты сопоставимы с элементным профилем сыворотки крови пациентов из клинической части исследования. Данный факт подчеркивает актуальность и надежность модели для дальнейших экспериментальных

работ по изучению влияния гипергликемии на элементный гомеостаз организма.

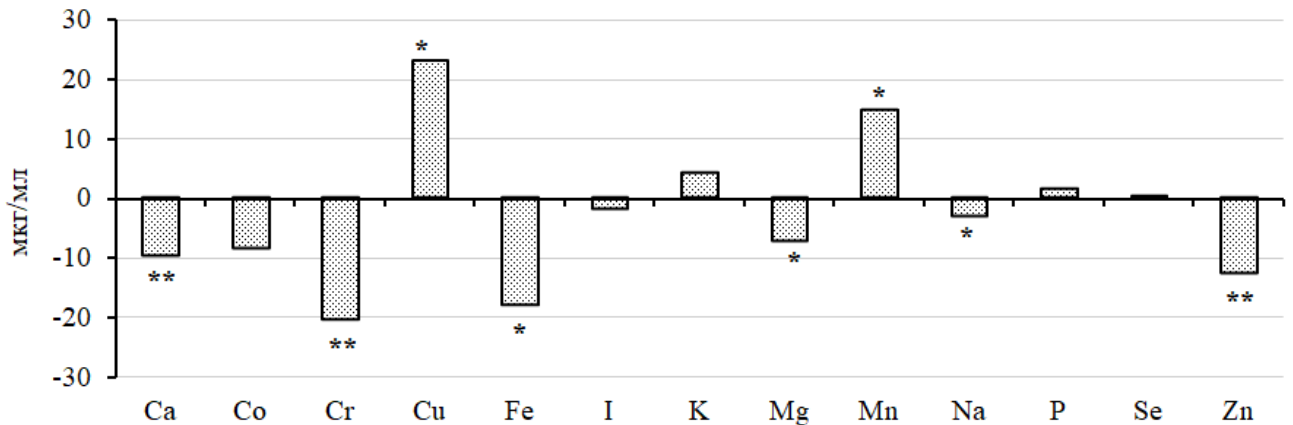


Рисунок 17 – Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови опытной группы крыс по сравнению с контролем

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; \*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

В экспериментальных исследованиях интерес для оценки обмена химических элементов в организме вызывают различные ткани и внутренние органы, в частности, печень (Hansen J.B. et al., 2014; Shumakova A.A. et al., 2021).

Таблица 16 – Содержание химических элементов в печени крыс в норме и при моделировании нарушений углеводного обмена, мкг/мл

Элемент	Группы	
	Контрольная группа	Опытная группа
<b>Макроэлементы</b>		
Ca	125,1 (80,9-150,7)	190,7 (183-212,7)*
K	3 207 (2 913-3 476)	3 433 (3 141-3 798)
Mg	192,4 (171,8-215,8)	272,3 (169,6-229,4)
P	2 984 (2 911-3 169)	3 161 (2 686-3 673)
Na	797,5 (684,4-866,1)	791,6 (618,2-805,4)

Эссенциальные химические элементы		
Co	0,102 (0,089-0,112)	0,107 (0,086-0,108)
Cr	0,094 (0,067-0,096)	0,104 (0,087-0,114)
Cu	3,53 (3,17-3,87)	4,48 (3,49-6,37)*
Fe	195 (162-211)	247 (197,5-253,7)*
I	0,861 (0,52-1,17)	0,85 (0,56-1,2)
Mn	3,12 (2,78-3,45)	3,8 (2,85-4,94)
Se	1,09 (1,02-1,159)	1,32 (1,05-2,53)**
Zn	36,28 (31,8-52,6)	42,37 (38,7-55,7)*
Токсичные химические элементы		
Al	0,793 (0,613-1,106)	1,168 (0,724-1,697)**
As	0,583 (0,287-0,906)	1,126 (0,833-1,831)**
Cd	0,023 (0,019-0,023)	0,027 (0,019-0,033)
Pb	0,02 (0,015-0,031)	0,027 (0,0084-0,032)
<i>Примечание:</i> *, ** – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$ .		

В печени отмечалось статистически значимо более высокие значения кальция на 52,4 %, меди на 26,8 %, железа на 26,5 %, марганца на 21,8 %, селена на 21,6 % и цинка на 16,7 % (табл. 16).

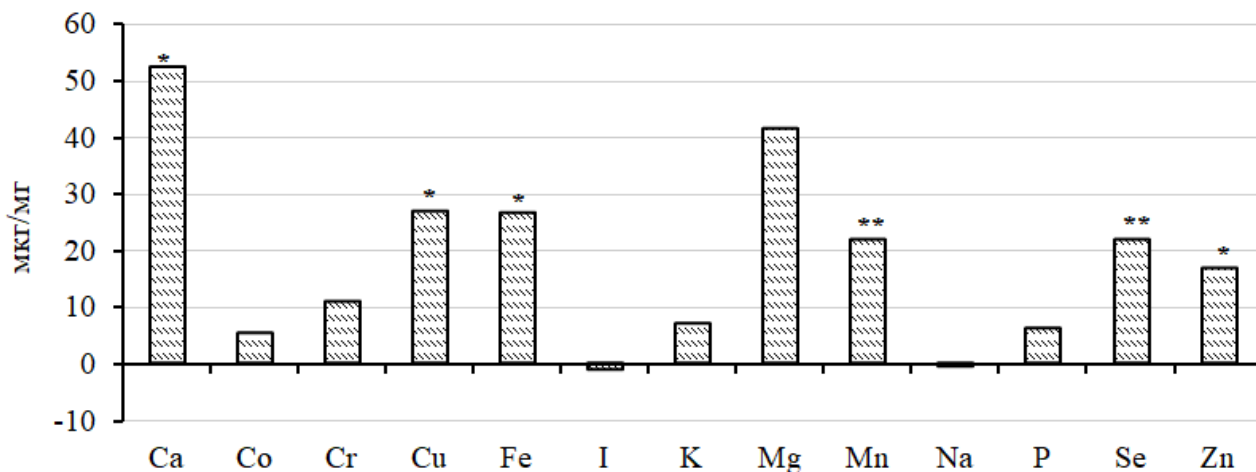


Рисунок 18 – Относительные значения содержания химических элементов в печени опытной группы крыс по сравнению с контролем

*Примечание:* ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; \*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Для наглядности полученные данные представлены на рисунке 18. Наблюдалась тенденция к более высоким уровням остальных химических элементов. Также отмечалось статистически значимо более высокие уровни токсичных химических элементов: алюминия на 47,2 % и мышьяка на 93 %.

#### **4.3 Оценка химических форм железа в сыворотке крови лабораторных животных в норме и при моделировании нарушений углеводного обмена**

Анализ химических форм элементов представляет собой современный подход к изучению элементного гомеостаза, позволяющий получить существенно более полные сведения о метаболических процессах в организме (Marcinkowska M. and Baralkiewicz D., 2016; Willkommen D. et al., 2018). Выявленное в эксперименте повышение содержания железа в печени у животных опытной группы рассматривается как потенциальный фактор, способствующий развитию диабета (Deugnier Y. et al., 2017). Это связывают с процессами ферроптоза, который определяется как зависимая от железа форма регулируемой гибели клеток, вызванной неограниченным перекисным окислением липидов и последующим повреждением мембран (Tang D., Kroemer G., 2020). В контексте функционального взаимодействия между метаболизмом железа и глюконеогенезом в печени исследования показали, что железо может изменять циркадные ритмы выработки глюкозы в печени и влиять на процессы глюконеогенеза (Simcox J.A. et al., 2015).

В связи с этим были изучены химические формы железа в сыворотке крови. Было выявлено три железосодержащих фракций: ферритин, трансферрин и низкомолекулярные формы железа. В опытной группе животных относительно животных контрольной группы отмечалось увеличение ферритиновой фракции с 8,31 % до 16,82 % и

низкомолекулярных форм железа с 4,55 % до 9,83 % на фоне снижения трансферриновой фракции с 87,14 % до 73,35 % (рисунок 19).

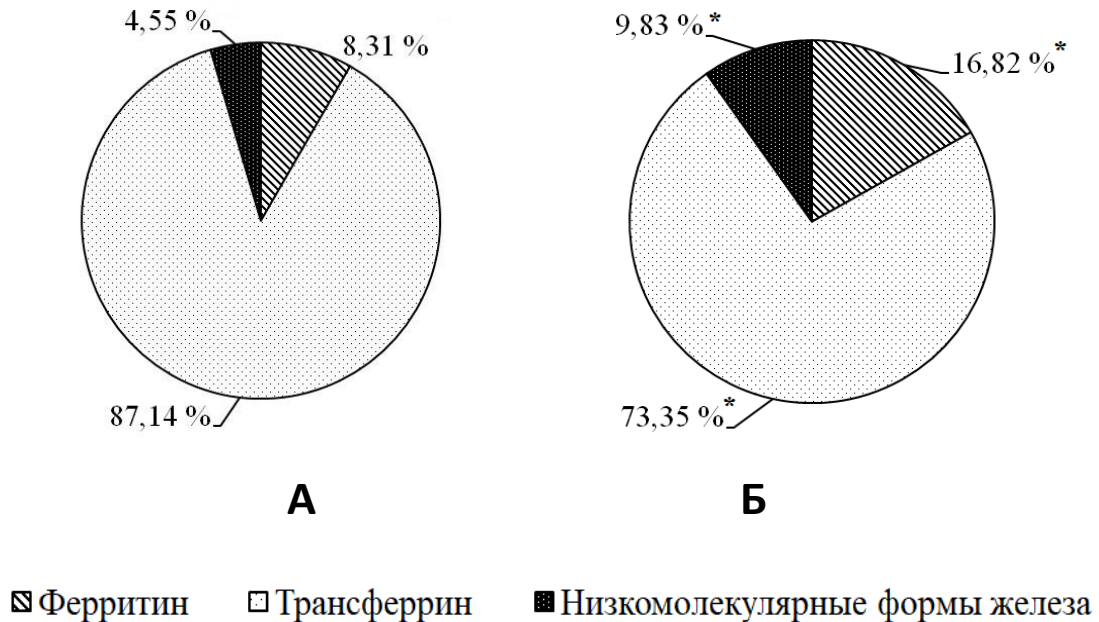


Рисунок 19 – Процентное распределение железа по фракциям в сыворотке крови контрольной группы (А) и опытной группы животных (Б)

*Примечание:* \*, \*\* – статистически значимая разница между опытной и контрольной группами при  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ .

Свободное внутриклеточное железо или железосодержащие ферменты вступают в реакцию с кислородом и липидами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты, в результате чего образуется большое количество липидных пероксидов. С одной стороны, ферроптоз – это физиологический процесс, играющий роль в поддержании гомеостаза, с другой стороны, ферроптоз также может активироваться при острых и хронических заболеваниях. Таким образом, существует значительный интерес к изучению природы и регулирования этого механизма. Можно предположить, что риск развития сахарного диабета 2 типа постепенно возрастает по мере увеличения уровня ферритиновой фракции железа, которая является маркером запасов железа в тканях (Jiang R. et al., 2004). Эта

взаимосвязь активно изучается (Fernández-Real J.M. et al., 2015) и подтверждается данными метаанализа (Liu J. et al., 2020).

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что уровень железа в сыворотке крови не обязательно отражает уровень железа в тканях. Таким образом, метаболические нарушения часто связаны не только с валовым содержанием химических элементов в сыворотке крови, но и с перераспределением пула химических элементов, как между различными лигандами в сыворотке крови, так и между различными тканями и органами в организме.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патологические изменения в организме человека могут возникать во время процесса адаптации, когда функциональные резервы снижаются, а напряжение регуляторных механизмов возрастает, что делает невозможным поддержание гомеостаза основных жизненно важных систем. Сначала проявляются донозологические состояния, которые отличаются от физиологической нормы лишь тем, что сохранение гомеостаза достигается при более высоком уровне напряжения регуляторных систем, обусловленном снижением функциональных резервов. Далее, если функциональные резервы продолжают уменьшаться, возникают разнообразные преморбидные состояния, характеризующиеся перенапряжением регуляторных механизмов. Продолжение снижения функциональных резервов приводит к истощению этих механизмов и развитию патологических процессов (Баевский Р.М., Черникова А.Г., 2014; Исаева О.Н. и др., 2014). В связи этим в данном исследовании рассматривали метаболизм глюкозы в следующих группах: условно-здоровые пациенты с нормальными значениями уровня глюкозы, пациенты с начальными нарушениями углеводного обмена (преморбидное состояние) с уровнем глюкозы от 5,6 ммоль/л до 6,5 ммоль/л и пациенты с выраженными нарушениями углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа – ранняя декомпенсированная форма) с общим стажем заболевания не более 5 лет и уровнем глюкозы до 10 ммоль/л. Также важно отметить тот факт, что для формирования максимально однородных групп все пациенты принадлежали одному полу (мужской), возрастному периоду (зрелый возраст – 2 период), проживали на одной территории и не употребляли витаминно-минеральных добавок. Такой подход позволил оценить функциональные резервы организма от нормы через преморбидное состояние до конкретной патологии, что актуально в контексте изучения адаптационных рисков в системе индивидуального донозологического контроля.

Известно, что сердечно-сосудистая система может рассматриваться как индикатор адаптационных реакций целостного организма на различные воздействия (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997.). В ходе исследования было установлено, что у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена все изучаемые показатели сердечно-сосудистой системы (ЧСС, САД, ДАД, ПД, СОК и МОК) находились в пределах возрастной нормы, однако данные показатели в группе пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена не соответствовали нормальным значениям или находились на границах пределов нормы. Полученные данные наглядно демонстрируют, что повышенный уровень сахара в крови увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему организма, являясь важным фактором риска в развитии заболеваний сердца.

С увеличением выраженности нарушений в углеводном обмене и сердечно-сосудистой системе, изменялись и антропометрические показатели изучаемых пациентов (Бутрова С.А., 2013). В 1 группе у пациентов был избыточный вес, в то время, как во 2 группе у многих пациентов уже отмечалось ожирение. По данным масштабного исследования с участием 1,8 миллиона человек, опубликованного в журнале *Lancet*, именно избыточный вес и ожирение являются наиболее значимыми факторами риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, 2014). Наиболее тяжёлые клинические проявления болезней сердца и сосудов, а также сахарного диабета 2 типа наблюдаются у людей с избыточным весом и ожирением по сравнению с людьми нормального веса (Лупанов В.П., 2003; Rajesh M. et al., 2022).

Уровень здоровья можно определить по напряжению механизмов адаптации, которое требуется регуляторным системам организма для поддержания баланса между ним и окружающей средой. По методике, предложенной Р.М. Баевским было установлено, что пациенты контрольной группы в 30 % случаев имели удовлетворительный уровень адаптации, а 70

% характеризовались напряжением механизмов адаптации, что является нормальным для пациентов данной возрастной группы. У 26,6% пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена наблюдалась неудовлетворительная адаптация. В свою очередь у половины пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена наблюдалась неудовлетворительная адаптация, а у 23,3 % – срыв адаптации. Для повышения надежности результатов также применялся метод Л.Х. Гаркави с соавторами. Контрольная группа в большинстве процентов случаев характеризовалась реакцией тренировки и спокойной активации. У пациентов 1 основной группы преобладала реакция повышенной активации, тогда как у пациентов 2 основной группы в 20 % случаев развилась реакция стресса. Все это дает основание подтвердить, что в основе патологического состояния лежит снижения адаптационных способностей, которое становится все более выраженным при нарушении обмена веществ, в частности углеводного обмена.

Закономерно, что при оценке биохимического анализа крови у пациентов 1 и 2 основных групп была установлена атерогенная дислипидемия. Данное состояние выражалось в увеличении уровня триглицеридов и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП, что привело к увеличению коэффициента атерогенности. Несмотря на то, что дислипидемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа активно изучается и представлена многочисленными исследованиями, данная проблема не теряет своей актуальности. Поддержание оптимальных уровней показателей липидного обмена является первичной профилактикой сахарного диабета 2 типа (Kim J.Y, Kim N.H., 2023). В настоящее время для контроля концентрации ЛПНП в основном используются статины. Однако даже при концентрации ЛПНП на уровне нормальных значений, сохраняется значительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, что связывают с ремнантным (остаточным) холестерином (Varbo A. et al., 2015). Новые данные свидетельствуют о том, что составляющие ремнантного холестерина

(липопротеины очень низкой плотности, интермедиарные липопротеины и хиломикронные остатки) могут ускорять развитие сердечно-сосудистых заболеваний, вызывать воспаление, провоцировать эндотелиальную дисфункцию и способствовать трансформации макрофагов в пенистые клетки (Toth P.P., 2016). Китайской исследовательской группой было показано, что повышенный уровень ремнантного холестерина увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа в течение 6 лет (Yuan L. et al., 2023).

В ходе настоящего исследования участниками явились пациенты, обращавшиеся за медицинской помощью в стоматологическую клинику с целью установления дентальных имплантов. У пациентов при прогрессировании нарушений углеводного обмена увеличивалась склонность к кровотечениям при удалении зубов, кровоточивость десен, количество костных операций в анамнезе, высыпаний на слизистой рта и воспалений в челюстной-лицевой области. Основной причиной потери зубов у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена был пародонтит, также у пациентов данной группы наблюдалось удлинение сроков заживления операционных ран и процессов остеоинтеграции. Это связано с тем, что факторы, влияющие на развития сахарного диабет 2-го типа, ожирения и патологий костной ткани, частично пересекаются (Martiniakova M. et al., 2024). Жировая ткань считается эндокринным органом, играющим важную роль в гомеостазе. Были предложены различные молекулярные механизмы, с помощью которых жировая ткань взаимодействует с костной: гормоны (лептин, адипонектин и резистин), провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6 и С-реактивный белок) и витамин Д (Zhao L.-J., et al., 2008; Gkastaris K., et al., 2020). Кроме того, костная ткань влияет на метаболические параметры, в том числе на контроль массы тела, посредством остеокальцина и остеопонтинина (Gkastaris K., et al., 2020). В целом анализ литературных данных показывает, что у людей с избыточным весом и ожирением нарушены биохимические маркеры костного обмена (Vilaca T., et al., 2022).

Кроме этого, ряд клинических исследований показывают, что прогрессирование сахарного диабета 2 типа нарушает работу клеток костной ткани (остеобластов, остеокластов и остеоцитов), что связано с резистентностью к инсулину, конечными продуктами гликирования и увеличением количества активных форм кислорода (Larmanee S. et al., 2014; Wongdee K. et al., 2017). По этой причине нами были изучены основные маркеры костного метаболизма в крови, а именно щелочная фосфатаза, кальцитонин, паратиреоидный гормон, витамин Д. Кальцитонин помогает снижать уровень кальция в крови, уменьшая резорбцию костной ткани. Паратиреоидный гормон, наоборот, стимулирует разрушение костной ткани и увеличивает уровень кальция в крови. Щелочная фосфатаза является ферментом, уровни которого увеличиваются при активной костной формации, что делает ее полезным маркером для оценки процессов остеогенеза. Витамин Д отвечает за всасывание кальция из пищи и поддержание его уровня в организме, а также влияет на минерализацию костей, что делает его важным компонентом в понимании здоровья костной ткани. Эти маркеры в совокупности позволяют получить комплексное представление о состоянии костного метаболизма и его нарушениях. Результаты исследования показали, что маркеры метаболизма костной ткани у пациентов всех групп находились в пределах нормальных значений, исключение составил уровень витамина Д. Однако у пациентов с нарушениями углеводного обмена относительно контрольных значений наблюдалась более высокая активность щелочной фосфатазы и более высокий уровень паратиреоидного гормона на фоне более низкого уровня кальцитонина и витамина Д.

Большое количество исследований указывают на неоспоримую связь между осложнениями гипергликемии, в частности нарушением метаболизма костной ткани, и элементным гомеостазом (Wongdee K. et al., 2017; Jiang Z. et al., 2022; Ru Q. et al., 2024). На основании полученных данных был

сформирован микроэлементный профиль крови и слюны пациентов основных групп (рис. 20).

СЫВОРОТКА КРОВИ	
$\frac{\uparrow Cr, Mn, Al, Pb}{\downarrow Ca, Co}$	$\frac{\uparrow K, Cu, Mn, Al, As, Cd, Pb}{\downarrow Ca, Na, Co, Cr, Fe, I, Zn}$
<p>начальные нарушения углеводного обмена</p>	<p>выраженные нарушения углеводного обмена</p>
СЛЮНА	
$\frac{\uparrow Ca, K, P, Zn, Al, As}{\downarrow Na}$	$\frac{\uparrow Ca, Co, K, P, Zn, Al, As, Pb}{\downarrow Na}$

Рисунок 20 – Элементный профиль сыворотки крови и слюны исследуемых пациентов

Установлено, что уровень йода был ниже нормальных значений во всех исследуемых группах. Данный факт объясняется биогеохимическими особенностями территории, так как известно, что Оренбургская область является дефицитной по содержанию йода (Мирошников С.В. и др., 2013).

У пациентов при начальных нарушениях углеводного обмена относительно условно-здоровых пациентов отмечалось увеличение уровня марганца и токсичных химических элементов на фоне снижения кальция и кобальта. Взаимосвязь между уровнем марганца в крови и нарушениями углеводного обмена в эпидемиологических исследованиях достаточно противоречива, так как есть ряд работ, где была выявлена, как положительная, так и отрицательная связь (Flores C.R. et al., 2011; Badran M.

et al., 2016). Однако, в недавно опубликованном китайском исследовании 2022 года с участием 2575 человек, авторы установили U-образную связь между уровнем марганца в сыворотке крови и диабетом (Chen H. et al., 2022). По-видимому, сахарный диабет 2 типа с большей вероятностью возникает, как при низких, так и при высоких уровнях данного химического элемента (Afridi H.I. et al., 2009; Shan Z. et al., 2016). Результаты пятилетнего когортного исследования, проведенного японскими учеными, показали, что существует сильная обратная зависимость между потреблением марганца с пищей и риском развития диабета 2-го типа у женщин, но не у мужчин. Эта зависимость наблюдалась в основном у тех, кто потреблял мало железа, особенно у женщин в пременопаузе (Eshak E.S. et al., 2021). В некоторых экспериментальных работах выдвигают гипотезу о том, что марганец может влиять на секрецию инсулина, однако точный механизм данного процесса еще не известен (Burlet E., Jain S.K., 2017).

Известно, что витамин Д и ПТГ регулируют уровень кальция в крови и являются основными факторами поддержания его концентрации в организме на нормальном уровне (Ершова О.Б. и др., 2011). Метаболизм глюкозы может быть нарушен из-за снижения уровня витамина Д, что в свою очередь, вызывает повышение уровня ПТГ и снижение уровня кальция (Hussain A. et al., 2018). Согласно нескольким метаанализам, уровень витамина Д в крови обратно пропорционален риску развития сахарного диабета 2 типа, а повышенный уровень ПТГ связан с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (Abduelkarem AR. et al., 2010; Bellia A. et al., 2012). В нашем исследовании установлены более низкие значения кальция и витамина Д на фоне более высоких значений ПТГ, что еще раз подтверждает данные гипотезы. Однако важно отметить тот факт, что существует очень мало когортных исследований, которые бы изучали метаболизм кальция при ранних нарушениях углеводного обмена.

Эпидемиологические исследования связи между уровнем кобальта и нарушениями углеводного обмена проводились редко, и результаты были в

значительной степени противоречивыми. Данные национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES, 1999-2010) показали, что концентрация кобальта была положительно связана с диабетом (Menke A. et al., 2016). Напротив, отрицательная линейная зависимость между содержанием кобальта и уровнем глюкозы в крови натощак была обнаружена среди профессиональных работников в Китае (Yang A. et al., 2017).

Интересно отметить тот факт, что у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена уровень хрома повышался, тогда, как у пациентов с диагностированным сахарным диабетом 2 типа снижался. По своей значимости в регуляции углеводного обмена одним из самых спорных химических элементов является именно хром. Принято считать, что трёхвалентная форма хрома необходима для нормальной регуляции глюкозы, являясь частью, так называемого фактора толерантности к глюкозе (Alkhalidi F., 2023). Однако, в последние десятилетия эта точка зрения начала подвергаться сомнению. В центре обсуждения находится проблема установления молекулярной структуры и конкретного участка действия биологического комплекса хрома (Maret W., 2019). Если говорить о компенсаторном механизме, можно рассмотреть гипотезу: на начальных стадиях нарушения углеводного обмена организм мобилизует запасы хрома для поддержания обмена глюкозы, что может приводить к временным повышениям его концентрации в крови. Однако, это упрощённое объяснение – окончательные выводы требуют более глубоких клинических данных.

У пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена нарастала тенденция к дисбалансу химических элементов. Важно отметить тот факт, что у данных пациентов уровень цинка был ниже установленных нормальных значений. В последние десятилетия в многочисленных масштабных исследованиях сообщалось о роли цинка в этиологии сахарного диабета 2 типа (Vashum K.P. et al., 2013; Drake I. et al., 2017; Eshak E.S. et al., 2018). Механизм, с помощью которого цинк может влиять на риск развития сахарного диабета 2-го типа, до конца не изучен, однако уже достаточно

много известно о роли данного химического элемента в физиологии углеводного обмена. Цинк участвует в синтезе, хранении, кристаллизации и секреции инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, а также в транспортировке инсулина в клетки (Meyer J.A. Spence D.M., 2009; Moore W.T. et al., 2015). Благодаря своему инсулиноподобному действию цинк также стимулирует поглощение глюкозы тканями организма (Chabosseau P., Rutter G.A., 2016). Кроме того, цинк участвует в подавлении провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин- $1\beta$ , предотвращая гибель  $\beta$ -клеток и защищая инсулин (Von Bülow V., et al., 2005). Все эти факты подтверждают решающую роль цинка в потенциальной защите от развития сахарного диабета 2 типа.

Также у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена были обнаружены более высокие уровни меди относительно условно-здоровых пациентов и пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена. Влияние меди на организм широко варьируется в зависимости от уровня её потребления и собственно концентрации в крови, поскольку она может действовать как антиоксидант и как прооксидант (Yin J.J. et al., 2012). Антиоксидантные свойства меди проявляются в том, что она является важным компонентом супероксиддисмутазы (Maritim A.C. et al., 2003). Однако избыток меди действует, как прооксидант и вызывает резистентность к инсулину (Galhardi C.M. et al., 2004). В таком случае медь способствует выработке активных форм кислорода, что усиливает окислительный стресс и в конечном итоге приводит к диабету (Jomova K., Valko M., 2011). В 2022 году было открыто такое явление, как купроптоз – независимая форма гибели клеток, вызываемая избытком меди. Ионы меди взаимодействуют с некоторыми ферментами цикла трикарбоновых кислот, что приводит к агрегации белков и гибели клеток (Tian Z. et al., 2023; Feng Y. et al., 2024). Тем не менее, данные о взаимосвязи между медью и нарушениями углеводного обмена немногочисленны, а результаты доступных исследований противоречивы.

Противоречивость существующих данных и даже взаимоисключаемость некоторых исследований связана с множеством факторов: неоднородность групп исследований (по стадиям и стажу диабета, возрасту пациентов, контролю гликемии, сопутствующим осложнениям), вариация анализируемых биосубстратов (кровь, волосы, моча), а также способ оценки элементного гомеостаза (оценка общего содержания химических элементов или их конкретных форм), что только подчеркивает необходимость проведения дальнейших более детальных исследований в этой области.

Кровь играет ключевую роль в транспорте веществ, что делает ее важной средой для анализа состояния организма. Однако, гомеостатические механизмы долгое время поддерживают показатели крови в стабильном состоянии, несмотря на эндо- и экзогенные факторы влияния. По этой причине внимание современных исследователей сосредоточены на поиске неинвазивных методов оценки химических элементов, которые могут служить биомаркерами ранних нарушений обмена веществ. Учитывая, что в ходе проведенного анкетирования у пациентов 1 и 2 основных групп, были выявлены различные осложнения со стороны стоматологического анамнеза, то в качестве неинвазивного маркера была выбрана слюна.

В обеих группах с нарушениями углеводного обмена относительно условно-здоровых пациентов в слюне наблюдались более высокие значения уровня кальция, фосфора, калия, цинка и токсичных химических элементов на фоне более низких значений натрия. Полученные по слюне данные противоположены результатам по сыворотке крови, это связано со следующими аспектами. Во-первых, слюна является другой биологической средой, и механизмы регуляции концентрации веществ в слюне и крови могут различаться. Иногда организм может выделять определенные элементы в слюну в ответ на стресс, воспаление или другие факторы, даже если их уровень в крови низок. Во-вторых, слюна может содержать элементы, которые поступают туда из тканей полости рта, что может

привести к локальному повышению их концентрации. Это может произойти, если организм пытается компенсировать дефицит элементов, выводя их из других тканей или органов в слюну. Также следует учитывать, что уровень химических элементов в слюне может быть результатом процессов метаболизма, а не их реальной биодоступности в организме. Поэтому иногда наблюдаемое увеличение уровня элементов в слюне не обязательно отражает их истинное состояние в организме, что требует дополнительного анализа и понимания физиологических процессов (Vaima G. et al., 2022).

Полученные результаты интересны в контексте того, что больше половины пациентов с различными уровнями нарушений углеводного обмена имели заболевания пародонта. При данных патологиях изменяется рН слюны, что закономерно связано с содержанием таких химических элементов, как кальций, фосфор, калий и натрий (Rajesh K.S. et al., 2015). Слюна отличается от большинства биосред организма тем, что содержание фосфатов в ней выше уровня кальция — этот природный механизм обеспечивает сохранность структуры зубов. Подобный химический баланс, способный при неблагоприятных факторах приводить к формированию конкрементов, сближает секрет ротовой полости лишь с мочой и желчью. Поэтому любое изменение концентрации данных химических элементов является нежелательным явлением, влияющим на общий гомеостаз полости рта и как следствие на рН, что в дальнейшем может привести, как к развитию кариеса (более кислая среда), так и пародонтита (более щелочная среда). Медицинские наблюдения выявили обратную взаимосвязь между кариесом и пародонтитом. При пародонтите зубы реже поражаются кариесом из-за повышенной щелочности слюны, которая усиливает её насыщение гидроксиапатитом. Этот же фактор способствует отложению зубного камня, характерного для данного заболевания. Выявленное более высокое содержание кальция в слюне свидетельствует о нарушении его метаболизма в альвеолярной кости, а это является основой остеопороза и дистрофических изменений в тканях пародонта (Inonu E. et al., 2020; Леонтьев В.К., 2022).

Таким образом, полученные нами данные согласуются с рядом исследований в которых было выявлено, что при пародонтите происходят значительные сдвиги в минеральном составе слюны. Большое внимание исследователей уделяется сравнительному анализу изучения химического состава слюны и крови при различных заболеваниях пародонта. Так, у лиц с быстро прогрессирующим пародонтитом установлено снижение концентрации цинка в крови и повышение содержания меди, что также согласуется с результатами нашего исследования (Ярова С.П., Саноян В.В., 2007). Также нами была выявлена достоверная обратная связь между уровнем кальция и цинка в сыворотке крови и их содержанием в слюне. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень цинка и кальция в слюне могут служить неинвазивными маркерами ранних нарушений углеводного обмена.

В обоих изучаемых биосубстратах, как в группе с начальными нарушениями углеводного обмена, так и в группе с выраженными нарушениями углеводного обмена отмечались более высокие уровни токсичных химических элементов. Так, например, было показано, что Al (III) имеет тенденцию накапливаться в органах и тканях людей, страдающих диабетом (Sinopoli A. et al., 2014). Токсичность алюминия усиливает осложнения диабета, снижая поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом (Serdar M.A. et al., 2018). В исследовании, проведенном в Китае, после поправки на возможные искажающие факторы было установлено, что уровень алюминия в моче связан с изменением уровня фруктозамина, инсулинорезистентностью и риском развития диабета (Feng W. et al., 2015). Было показано, что свинец может способствовать развитию диабета у грызунов с ожирением. Через 8 недель воздействие этого металла приводило к гипергликемии натощак. Через 12 недель у грызунов развилась непереносимость глюкозы. Кроме того, было обнаружено возможное прямое воздействие металла на гены, отвечающие за глюконеогенез в печени, поскольку у животных, подвергшихся воздействию, наблюдалась

повышенная экспрессия генов пируват-карбоксилазы и глюкозо-6-фосфатазы (Wang R. et al., 2023). В последнее время все больше исследований указывают на то, что мышьяк может провоцировать развитие сахарного диабета 2-го типа. Считается, что диабет, вызванный воздействием мышьяка, связан с воспалением, окислительным стрессом и апоптозом. Ученые выделяют в качестве возможных механизмов дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, нарушение секреции инсулина, инсулинорезистентность и снижение клеточного транспорта глюкозы (Rahaman S. et al., 2021). Исследование, проведенное в Бангладеш, показало, что воздействие мышьяка повышает уровень глюкозы в крови натощак и инсулинорезистентность, а следовательно, и риск гипергликемии, при этом основным механизмом является снижение массы скелетных мышц, вызванное воздействием мышьяка. Кроме того, считается, что женщины более подвержены этим эффектам, чем мужчины (Mondal V. et al., 2020). Национальный институт наук о здоровье окружающей среды заявил, что существует возможная связь между неорганическим мышьяком, высокими концентрациями мышьяка в питьевой воде и возникновением сахарного диабета 2 типа (Farkhondeh T., 2019). Другое исследование с диаметрально иным подходом не выявило связи между указанным элементом и заболеванием, но стоит отметить, что уровни мышьяка в питьевой воде в районе проведенного исследования были намного ниже, чем уровни, где сообщалось о связи (Maull E.A. et al., 2012). Хорошо известно, что при попадании в организм кадмий вызывает нарушение функции почек и повреждение костей. Однако не доказано, что причиной развития диабета и гипертонии является именно воздействие кадмия (Veronese N. et al., 2021).

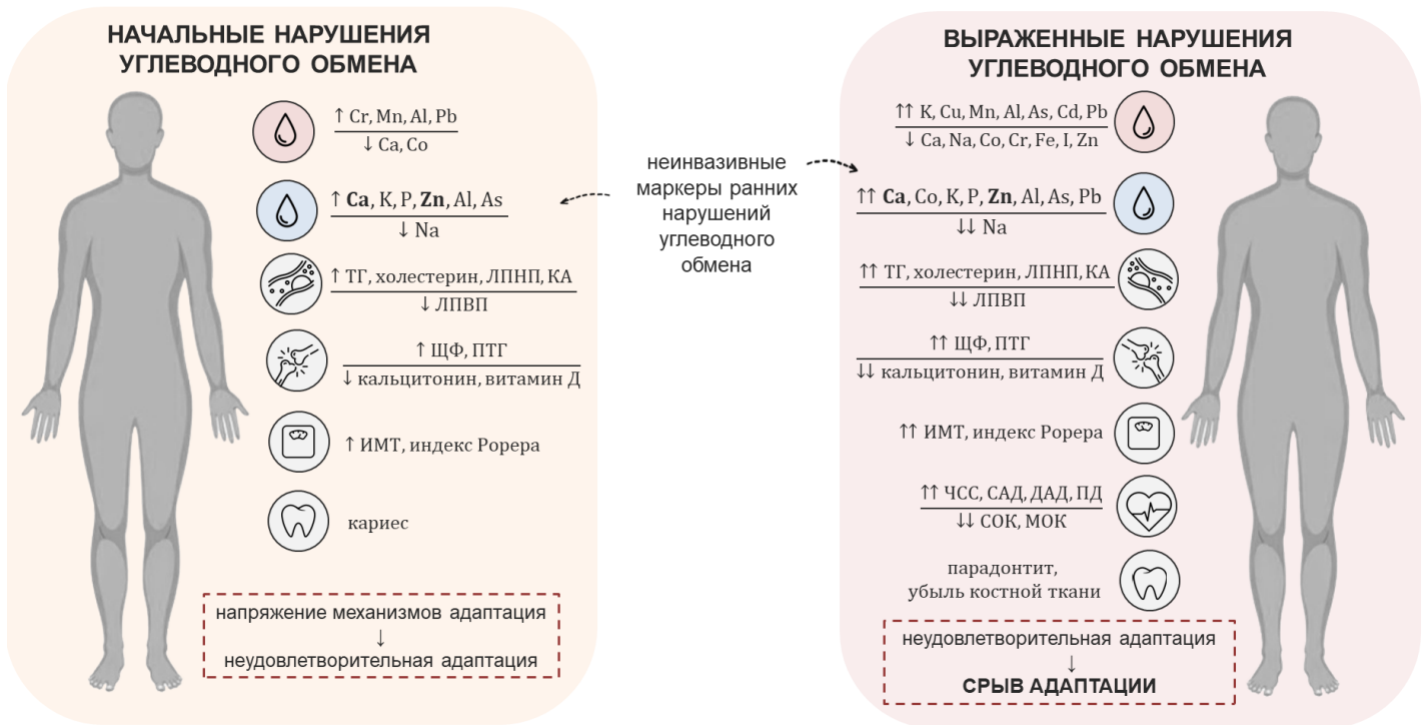


Рисунок 21 –Профиль пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена

Примечание: ↑ - повышение; ↓ - снижение изучаемого показателя

Учитывая, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа часто наблюдаются нарушения костного метаболизма, оценка элементного гомеостаза особенно важна в рамках предотвращения развития остеопороза, воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и других заболеваний костной ткани. Комплексный подход к изучению влияния микроэлементов на обмен веществ может способствовать более глубокому пониманию развития сахарного диабета 2 типа и разработке эффективных методов профилактики, диагностики и лечения данной патологии (рис. 21).

В ходе исследования нами было выявлено снижение уровня железа в сыворотке крови у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Однако в современной литературе появляется всё больше новых данных о таком явлении, как ферроптоз. Предполагают, что данный процесс лежит в основе развития многих патологий, в частности и сахарного диабета 2 типа.

Ферроптоз определяется как зависимая от железа форма регулируемой гибели клеток, вызванной неограниченным перекисным окислением липидов и последующим повреждением мембран (Tang D. and Kroemer G., 2020). Исследования в области функционального взаимодействия между метаболизмом железа и глюконеогенезом в печени демонстрируют, что железо способно влиять на циркадные ритмы синтеза глюкозы и модулировать процессы глюконеогенеза (Simcox J.A. et al., 2015). Однако для более детальных исследований необходимы экспериментальные исследования на лабораторных животных с возможностью изучения внутренних органов (Hansen J.B. et al., 2014). (Shumakova A.A. et al., 2021).

В связи с этим нами были смоделированы нарушения углеводного обмена на крысах линии SHR с целью дальнейшего изучения особенностей минерального обмена с учётом определения химических форм железа.

Полученные результаты сопоставимы с элементным профилем сыворотки крови пациентов из клинической части исследования. Данный факт подчеркивает актуальность и надежность данной модели для дальнейших экспериментальных работ по изучению влияния гипергликемии на элементный гомеостаз организма. Установленное в ходе исследования увеличение железа в печени у лабораторных животных опытной группы является предполагаемым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (Deugnier Y. et al., 2017). Было установлено, что риск развития сахарного диабета 2 типа постепенно возрастает по мере увеличения уровня ферритиновой фракции железа, которая является маркером запасов железа в тканях (Jiang R. et al., 2004). Эта взаимосвязь активно изучается (Fernández-Real J.M. et al., 2015) и подтверждается данными метаанализа (Liu J. et al., 2020).

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что уровень железа в сыворотке крови не обязательно отражает уровень железа в тканях. Таким образом, метаболические нарушения часто связаны не только с валовым содержанием химических элементов в сыворотке крови, но и с

перераспределением пула химических элементов, как между различными лигандами в сыворотке крови, так и между различными тканями и органами в организме.

## ВЫВОДЫ

1. Повышенный уровень гликемии оказывает влияние на адаптационный потенциал организма, приводя к срыву адаптации. У пациентов с начальными и выраженными нарушениями углеводного обмена отмечается более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии и атерогенная дислипидемия разной степени выраженности; чаще встречается стоматологическая патология и удлиняются сроки процессов остеоинтеграции после дентальной имплантации, что, вероятно, обусловлено нарушениями минерального обмена о чем свидетельствуют более высокая активность щелочной фосфатазы (на 12 и 26 %) и уровень паратиреоидного гормона (на 37,5 и 41,2 %) на фоне более низких значений кальцитонина (на 35,1 и 69,3 %) и витамина Д (на 23,7 и 49,5 %) относительно контрольной группы.

2. Уровень гликемии влияет на характер элементного гомеостаза: при незначительных нарушениях углеводного обмена статистически значимо наблюдаются более низкие уровни Со на 7,3 %, Са на 3 % и более высокие значения Сг на 30,6 %, Мп на 15,1 %. Для пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена характерен дефицит Zn, более низкие значения Со на 21,2 %, Na на 20,2 %, Са на 11,5 %, Fe на 8,8 % и более высокие значения Си на 18,1 %, Мп на 12,8 % и К на 6,7 %. Во всех исследуемых группах выявлен дефицит I в сыворотке крови, что связано с биогеохимическими особенностями территории Оренбургской области. При нарушениях углеводного обмена в слюне наблюдаются более высокие концентрации Zn, P, Со, К, Са на фоне более низких значений Na, при этом у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена степень изменения более заметна.

3. Установлена статистически значимая прямо пропорциональная зависимость между уровнем гликемии и токсичными химическими

элементами, как в сыворотке крови, так и в слюне (чем выше уровень глюкозы, тем более высокий уровень Al, As и Pb). Выявлена взаимосвязь между уровнем глюкозы натощак, гликированным гемоглобином с уровнем Ca и Zn, как в сыворотке крови, так и в слюне ( $r > 0,6$ ;  $p < 0,05$ ), полученные данные показывают возможность использования уровня Zn и Ca в слюне, как неинвазивных маркеров нарушений углеводного обмена.

4. Введение в рацион высококалорийной диеты лабораторным животным до и после однократной внутривенной инъекции стрептозотоцина в дозе 35 мг/кг провоцирует развитие нарушений углеводного обмена. Уровень химических элементов сыворотки крови лабораторных животных опытной группы сопоставим с элементным профилем сыворотки крови пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена, что показывает надежность данной модели для дальнейших экспериментальных работ по изучению влияния гипергликемии на элементный гомеостаз организма. При моделировании нарушений углеводного обмена происходит перераспределение элементов между биосубстратами в интересах поддержания гомеостаза, при этом в тканях печени увеличивается депонирование всех изученных элементов (за исключением I).

5. Анализ химических форм железа в сыворотке крови животных показал, что выраженные изменения углеводного обмена и развитие СД 2 сопряжено со снижением трансферриновой фракции с 87,1 до 73,4 % на фоне увеличения ферритиновой фракции с 8,31 до 16,8 % и низкомолекулярных форм Fe с 4,55 до 9,83 % .

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе диссертационного исследования данные позволяют рекомендовать определять уровни кальция и цинка в слюне, как неинвазивных маркеров начальных нарушений углеводного обмена, что необходимо для своевременного назначения профилактических мероприятий.

2. Применение биологически активных добавок с железом целесообразно назначать с учётом уровня не только общего железа в крови, но и уровня ферритина.

3. Пациентам с нарушениями углеводного обмена, планирующих дентальную имплантацию, рекомендуется мониторировать уровень цинка и витамина Д в крови на протяжении всего периода до и после установки дентальных имплантантов с целью обеспечения адекватного уровня данных нутриентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А.С. Гомеостаз глюкозы и метаболическая гибкость у здоровых людей / А.С. Аметов, Я.В. Пуговкина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 12–22.
2. Анохин, П. Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности / П. Анохин, И. Лаптев. – Горький: издательство «Букинист», 1935. – 490 с.
3. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
4. Баевский, Р.М. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального донологического контроля / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 10. – С. 1180-1194.
5. Батурин, А.К. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний / А.К. Батурин, Х.Х. Шарафетдинов, В.М. Коденцова // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 1. – С. 65-75.
6. Бутрова, С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С.А. Бутрова // Международный эндокринологический журнал // –2013. – Т. 50. – № 2. – С. 19-24.
7. Гальченко, А.В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза / А.В. Гальченко // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 6. – С. 96-107.
8. Горст, В.Р. Золотые пропорции адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы / В.Р. Горст, И.А. Быков, И.Н. Полунин и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-2. – С. 380-384.

9. Гребенникова, Т.А. Эндокринная функция костной ткани / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Т.Т. Цориев и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – 2015. – № 1. – С. 28-37.
10. Дедов, И.И. Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 23-31.
11. Ершова, О.Б. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 719.
12. Залевская, А.Г. Метаболическая регуляция и цАМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК): враг или союзник? / А.Г. Залевская, Е.М. Патракеева // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11. – № 4. – С. 12-17.
13. Исаева, О.Н. К физиологическому обоснованию системы донозологического индивидуального контроля / О.Н. Исаева, А.Г. Черникова, Р.М. Баевский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2014. – № 1. – С. 5-10.
14. Кайдаш, О.А. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе / О.А. Кайдаш, В.В. Иванов, А.И. Венгеровский и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 41-47.
15. Кириленко, Н.П. Дневная гипергликемия, неинфекционные заболевания и факторы риска их развития / Н.П. Кириленко, О.М. Королева, В.Л. Красненков и др. // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24(10). – С. 70-76.
16. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 76-82.

17. Кононенко, И.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная организация здравоохранения. 2019 г. Что нового? / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров и др. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 4. – С. 329-339.
18. Лебедева, С.А. Изучение фармакологической активности нового кобальтового комплекса / С.А. Лебедева, З.Х. Бабаниязова, С.П. Нечипоренко и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7. – С. 93-96.
19. Леонтьев, В.К. Минерализующая функция слюны и ее особенности / В.К. Леонтьев // «Cathedra – Кафедра. Стоматологическое образование». – 2022. – № 81(3). – С. 42-46.
20. Литвицкий, П.Ф. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия / П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева // ВСП. – 2017. – № 5. – С. 362-369.
21. Лукина, Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 4. – С. 355-361.
22. Лукьянчиков, В.С. Некоторые аспекты адаптации и дезадаптации в патогенезе гипогликемического синдрома у детей и подростков. Обзор / В.С. Лукьянчиков, А.Н. Шарапов // Новые исследования. – 2020. – №1(61). – С. 37-45.
23. Лупанов, В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 6. – Р. 331.
24. Мирошников, С.В. Особенности элементного состава волос и различных структур щитовидной железы в эндемичной по дефициту йода области / С.В. Мирошников, С.В. Нотова, Е.В. Кияева, И.Э. Алиджанова, А.А. Слободсков // Вестник ОГУ. – 2013. – Т. 159. – №10. – С. 17-20.

25. Муздубаева, Б.Т. Коррекция гликемии в интенсивной терапии и анестезиологии: Методические рекомендации / Б.Т. Муздубаева. – Алматы, 2015. – 67с.
26. Мусина, Н.Н. Особенности параметров обмена железа и воспалительного статуса у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией / Н.Н. Мусина, Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, Зима А.П. // Ожирение и метаболизм. – 2020. №3. – С. 269-282.
27. Недосугова, Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии / Л.В. Недосугова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5(9). – С. 586-591.
28. Нуруллина, Г.М. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете / Г.М. Нуруллина, Г.И. Ахмадуллина // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – № 3. – С. 82-89.
29. Погребняк, Т.А. Функциональный статус сердечно-сосудистой системы женщин и мужчин при резком ухудшении самочувствия / Т.А. Погребняк, Т.А. Сущенко // Научный результат. Серия «Физиология». – 2016. – № 2(8). – С. 15-21.
30. Санькова, М.В. Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-COV-2 / М.В. Санькова, О.В. Кытько, И.С. Дыдыкина и др. // Вопросы питания. – 2021. – Т. 9. – №2 (534). – С. 26-39.
31. Скальный, А.В. Элементный статус человека: от целенаправленных популяционных мероприятий к персонализированной коррекции в экологической и восстановительной медицине и реабилитации / А.В. Скальный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 5-2. – С. 54-55.
32. Шаламова, Е.Ю. Нутриентный статус студентов северного вуза / Е.Ю. Шаламова, Е.А. Багнетова, В.И. Корчин, Т.Я. Корчина, В.Р. Сафонова // Индивидуальные и региональные факторы образа жизни в

- формировании здоровья участников образовательного процесса. – Сугрут: издательство ООО «Библиографика», 2016. – 259 с.
33. Шейбак, В.М. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка / В.М. Шейбак // Журнал ГрГМУ. – 2015. – Т. 49. – № 1. – С. 5-8.
  34. Шилов, А.М. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия и др. // РМЖ. – 2008. – № 21. – С. 1439.
  35. Шпаков, А.О. Взаимосвязь между нарушениями функций тиреоидной систем и сахарным диабетом 2-го типа / А.О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4. – № 2. – С. 29-39.
  36. Ярова, С.П. Роль слюны в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / С.П. Ярова, В.В. Саноян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2007. – №3 (19). – С. 212-216.
  37. Abduelkarem, A.R. Prognostic indices for hospital mortality among Libyan diabetic patients / A.R. Abduelkarem, H.J. El-Shareif, S.I. Sharif // Pract Diabetes Int. – 2010. – № 27. – P. 392-395.
  38. Afridi, H.I. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates / H.I. Afridi, T.G. Kazi, N. Kazi et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 280. – P. 415-423.
  39. Ahn, C. Calcium homeostasis in diabetes mellitus / C. Ahn, J.H. Kang, E.B. Jeung // J Vet Sci. – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 261-266.
  40. Ajsuvakova, O.P. Alteration of iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn), and manganese (Mn) tissue levels and speciation in rats with desferioxamine-induced iron deficiency / O.P. Ajsuvakova, M.G. Skalnaya, B. Michalke, A.A. Tinkov, E.P. Serebryansky, M.Y. Karganov, Y.S. Medvedeva, A.V. Skalny // Biometals. – 2021. – Vol. 34. – № 4. – P. 923–936.
  41. Alkhalidi, F. A comparative study to assess the use of chromium in type 2 diabetes mellitus / F. Alkhalidi // J Med Life. – 2023. – Vol. 16. – № 8. – P. 1178-1182.

42. Alswat, K.A. Gender Disparities in Osteoporosis / K.A. Alswat // *J. Clin. Med. Res.* – 2017. – Vol. 9. – P: 382-387.
43. Altarelli, M. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment / M. Altarelli, N. Ben-Hamouda, A. Schneider et al. // *Nutr Clin Pract.* – 2019. – Vol. 34. – № 4. – P. 504-513.
44. Artasensi, A. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs / A. Artasensi, A. Pedretti, G. Vistoli et al. // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – № 8. – P. 1987.
45. Astor, M. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6 / M. Astor, K. Løvås, A. Wolff et al. // *Endocr. Connect.* – 2015. – № 1. – P. 215–222.
46. Athyros, V.G. Diabetes and lipid metabolism // V.G. Athyros, M. Doumas, K.P. Imprialos et al. // *Hormones (Athens).* – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 61-67.
47. Badran, M. Assessment of trace elements levels in patients with Type 2 diabetes using multivariate statistical analysis / M. Badran, R. Morsy, H. Soliman et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 114-119.
48. Baima, G. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: A systematic review with quality assessment of ionomics studies / G. Baima, G. Iaderosa, M. Corana et al. // *J Periodontal Res.* – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 30-40.
49. Baird, G.S. Ionized calcium / G.S. Baird // *Clin Chim Acta.* – 2011. – Vol. 412. – № 9-10. – P. 696-701.
50. Baj, J. Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis / J. Baj, W. Flieger, A. Barbachowska et al. // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14959.
51. Bancercz, B. The effects of magnesium on human health / B. Bancercz, M. Duś-Żuchowska, W. Cichy et al. // *Prz. Gastroenterol.* – 2012. – № 7. – P. 359-366.

52. Beck, K.L. Micronutrients and athletic performance: A review / K.L. Beck, P.R. von Hurst, W.J. O'Brien et al. // *Food Chem Toxicol.* – 2021. – Vol. 158. – P. 112618.
53. Bellia, A. Parathyroid hormone and insulin resistance in distinct phenotypes of severe obesity: a cross-sectional analysis in middle-aged men and premenopausal women / A. Bellia, G. Marinoni, M. D'Adamo et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 4724-4732.
54. Bergwitz, C. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23 / C. Bergwitz, H. Jüppner // *Annu. Rev. Med.* – 2010. – № 61. – P. 91-104.
55. Bi, J. Relationships of serum FGF23 and  $\alpha$ -klotho with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Bi, M. Zheng, K. Li et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 128.
56. Bjørklund, G. Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency / G. Bjørklund, J. Aaseth, A.V. Skalny et al. // *J Trace Elem Med Biol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 41-53.
57. Bjørklund, G. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus / G. Bjørklund, M. Dadar, L. Pivina et al. // *Curr Med Chem.* – 2020. – Vol. 27. – № 39. – P. 6643-6657.
58. Brandão-Neto, J. Renal handling of zinc in insulin-dependent diabetes mellitus patients / J. Brandão-Neto, C.A. Silva, T. Shuhama et al. // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 14. – № 1. – P. 75-80.
59. Bridges, C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2005. – Vol. 204. – № 3. – P. 274-308.
60. Brodziak-Dopierala, B. Interactions of copper and iron with other elements in the osseous tissue of the femur head / B. Brodziak-Dopierala, J. Kwapuliński, A. Pauksto et al. // *Fresenius Environ. Bull.* – 2009. – № 18. – P. 1963-1966.

61. Buda, A. Mechanisms of magnesium loss during treatment with cetuximab and panitumumab / A. Buda, M. Püsküllüođlu // *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. – 2012. – № 8. – P. 143-150.
62. Burlet, E. Manganese supplementation increases adiponectin and lowers ICAM-1 and creatinine blood levels in Zucker type 2 diabetic rats, and downregulates ICAM-1 by upregulating adiponectin multimerization protein (DsbA-L) in endothelial cells / E. Burlet, Jain S.K. // *Mol. Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 429. – P. 1-10.
63. Calvo, M.S. Phosphorus / M.S. Calvo, C.J. Lamberg-Allardt // *Adv Nutr.* – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. 860-862.
64. Carvalho, D.S. Treatments for diabetes mellitus type II: New perspectives regarding the possible role of calcium and cAMP interaction / D.S. Carvalho, A.A. de Almeida, A.F. Borges et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2018. – № 830. – P. 9-16.
65. Casalena, G.A. The diabetic microenvironment causes mitochondrial oxidative stress in glomerular endothelial cells and pathological crosstalk with podocytes / G.A. Casalena, L. Yu, R. Gil, et al. // *Cell Commun Signal.* – 2020. – Vol 18. – № 1. – P. 105.
66. Castelo-Branco, C. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review / C. Castelo-Branco, J. Dávila Guardia // *Climacteric.* – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 29-37.
67. Castiglioni, S. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions / S. Castiglioni, A. Cazzaniga, W. Albisetti // *Nutrients.* – 2013. – № 5. – P. 3022-3033.
68. Ceriello, A. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches / A. Ceriello, F. Prattichizzo, M. Phillip et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10. № 1. – P. 75-84.
69. Chabosseau, P. Zinc and diabetes / P. Chabosseau, G.A. Rutter // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 11. – P. 79-85.

70. Chang, W. Copper and Diabetes: Current Research and Prospect / W. Chang, P. Li // *Mol Nutr Food Res.* – 2023. – Vol. 67. – № 23. – P. 2300468.
71. Chapman, M.J. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management / M.J. Chapman, H.N. Ginsberg, P. Amarenco et al. // *Eur Heart J.* – 2011. – № 32. – P: 1345-1361.
72. Chasapis, C.T. Zinc and human health: an update / C.T. Chasapis, A.C. Loutsidou, C.A. Spiliopoulou et al. // *Arch Toxicol.* – 2012. – Vol. 86. – № 4. – P. 521-534.
73. Chen, H. Association between serum manganese levels and diabetes in Chinese adults with hypertension / H. Chen, Z. Cui, W. Lu et al. // *J. Clin. Hypertens.* – 2022. – Vol. 24. – P. 918-927.
74. Chen, Y. Type 2 diabetic mellitus related osteoporosis: focusing on ferroptosis / Y. Chen, W. Zhao, A. Hu et al. // *J Transl Med.* – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 409.
75. Chen, Y.X. Klotho/FGF23 axis mediates high phosphate-induced vascular calcification in vascular smooth muscle cells via Wnt7b/ $\beta$ -catenin pathway / Y.X. Chen, C. Huang, Z.B. Duan et al. // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2019. – Vol. 35. – № 7. – P. 393-400.
76. Ciosek, Ż. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue / Ż. Ciosek, K. Kot, D. Kosik-Bogacka et al. // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 506.
77. Cipriani, C. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism / C. Cipriani, L. Colangelo, R. Santori et al. // *J. Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – №. 11. – P. 122.
78. Cooper, G.J. Therapeutic potential of copper chelation with triethylenetetramine in managing diabetes mellitus and Alzheimer's disease / G.J. Cooper // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71. – № 10. – P. 1281-1320.

79. Crichton, R.R. An overview of iron metabolism: molecular and cellular criteria for the selection of iron chelators / R.R. Crichton, R.J. Ward // *Curr Med Chem.* – 2003. – Vol. 10. – № 12. – P. 997-1004.
80. Damanik, J. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment / J. Damanik, E. Yunir // *Acta Med Indones.* – 2021. – Vol. 53. – № 2. – P. 213-220.
81. Dascalu, A.M. Serum levels of copper and zinc in diabetic retinopathy: Potential new therapeutic targets (Review) / A.M. Dascalu, A. Anghelache, D. Stana et al. // *Exp Ther Med.* – 2022. – Vol. 23. – № 5. – P. 324.
82. DeFronzo, R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / DeFronzo R.A. // *Med Clin North Am.* – 2004. – Vol. 88. – № 4. – P. 787-835.
83. Dermience, M. Effects of thirty elements on bone metabolism / M. Dermience, G. Lognay, F. Mathieu et al. // *J Trace Elem Med Biol.* – 2015. – № 32. – P. 86-106.
84. Deugnier, Y. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) / Y. Deugnier, É. Bardou-Jacquet, F. Lainé // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46. – № 12 Pt 2. – P. e306-e311.
85. Dharmalingam, M. Zinc and Glycemic Control / M. Dharmalingam, J.E. Sam // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 23. – № 2. – P. 173-174.
86. Ding, H. Dimethyloxaloylglycine increases the bone healing capacity of adipose-derived stem cells by promoting osteogenic differentiation and angiogenic potential / H. Ding, Y.S. Gao, Y. Wang et al. // *Stem Cells Dev.* – 2014. – Vol. 23. – № 9. – P. 990-1000.
87. Ditzel, J. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: its impact on the development of diabetic late complications / J. Ditzel, H. H. Lervang // *Curr Diabetes Rev.* – 2010. – Vol. 6. – № 5. – P. 323-333.
88. Drake, I. A prospective study of dietary and supplemental zinc intake and risk of type 2 diabetes depending on genetic variation in SLC30 / I. Drake, G. Hindy, U. Ericson et al. // *Genes Nutr.* – 2017. – Vol. 12. – P. 30.

89. Duntas, L.H. Selenium: an element for life / L.H. Duntas, S. Benvenga // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 48. – № 3. – P. 756-775.
90. ELDerawi, W.A. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients / W.A. ELDerawi, I.A. Naser, M.H. Taleb et al. // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 44.
91. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy / R.J. Elin // *Magnes Res*. – 2010. – Vol. 23. – № 4. – P. S194-S198.
92. Elmarakby, A.A. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR) / A.A. Elmarakby, J.C. Sullivan // *Clin Sci (Lond)*. – 2021. – Vol. 135. – № 15. – P. 1791-1804.
93. Erikson, K.M. Manganese: Its Role in Disease and Health / K.M. Erikson, M. Aschner // *Met Ions Life Sci*. – 2019. – P. 19.
94. Eshak, E.S. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: A large population-based prospective cohort study / E.S. Eshak, H. Iso, K. Maruyama et al. // *Clin. Nutr*. – 2018. – Vol. 37. – P. 667-674.
95. Eshak, E.S. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes / E.S.Eshak, I. Muraki, H. Imano, K. Yamagishi, A. Tamakoshi, H. Iso // *Maturitas*. – 2021. – Vol. 143. – P. 127–131.
96. Farkhondeh, T. The role of arsenic in obesity and diabetes / T. Farkhondeh, S. Samarghandian, M. Azimi-Nezhad // *J. Cell. Physiol*. – 2019. – Vol. 234. – P. 12516–12529.
97. Feng, Y. Cuproptosis: unveiling a new frontier in cancer biology and therapeutics / Y. Feng, Z. Yang, J. Wang et al. // *Cell Commun Signal*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 249.
98. Feng, W. Association of urinary metal profiles with altered glucose levels and diabetes risk: A population-based study in China / W. Feng, X. Cui, B. Liu et al. // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0123742.

99. Fernández-Cao, J.C. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.C. Fernández-Cao, M. Warthon-Medina, V.H. Moran et al. // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 1027.
100. Flores, C.R. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: Possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications / C.R. Flores, M.P. Puga, K. Wrobel et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 91. – P. 333-341.
101. Fukunaka, A. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity / A. Fukunaka, Y. Fujitani // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 476.
102. Fung, T.H. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist / T.H. Fung, B. Patel, E.G. Wilmot et al. // *Clin. Med.* – 2022. – № 22. – P. 112-116.
103. Furman, B.L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats / B.L. Furman // *Curr Protoc.* – 2021. – Vol. 1. – № 4. – P. e78.
104. Galhardi, C.M. Toxicity of copper intake: Lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfunction / C.M. Galhardi, Y.S. Diniz, L.A. Faine et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 2053-2060.
105. Gerich, J.E. Physiology of glucose homeostasis / J.E. Gerich // *Diabetes Obes Metab.* – 2000. – Vol. 2. – № 6. – P. 345-350.
106. Gilon, P. Calcium signaling in pancreatic  $\beta$ -cells in health and in Type 2 diabetes / P. Gilon, H.Y. Chae, G.A. Rutter et al. // *Cell Calcium*. – 2014. – Vol. 56. – № 5. – P. 340-361.
107. Ginaldi, L. Osteoporosis, inflammation and ageing / L. Ginaldi, M. Di Benedetto, M. De Martinis // *Immun. Ageing*. – 2005. – № 2. – P. 14.
108. Gkastaris, K. Obesity, Osteoporosis and Bone Metabolism / K. Gkastaris, D.G. Goulis, M. Potoupnis et al. // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2020. – № 20. – P. 372-381.
109. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of

- body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants / Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Y. Lu, K. Hajifathalian et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9921. – P. 970-983.
110. Gomez, S. Zinc-alkaline phosphatase at sites of aortic calcification / S. Gomez, J.L. Millán // *J Mol Histol*. – 2024. – Vol. 55. – № 4. – P. 465-479.
  111. Gorette Penido, M. Phosphate homeostasis and its role in bone health / M. Gorette Penido, U.S. Alon // *Pediatr Nephrol*. – 2012. – Vol. 27. – № 11. – P. 2039-2048.
  112. Gupta, S. Can selenium be a modifier of cancer risk in CHEK2 mutation carriers? / S. Gupta, K. Jaworska-Bieniek, J. Lubinski et al. // *Mutagenesis*. – 2013. – Vol. 28. – № 6. – P. 625–629.
  113. Halliwell, B. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // *Biochem J*. – 1984. – Vol. 219. – P. 1-14.
  114. Hansen, J.B. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology / J.B. Hansen, I.W. Moen, T. Mandrup-Poulsen // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2014. – Vol. 210. – P. 717-732.
  115. Hasanato, R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control / R.M. Hasanato // *Afr. Health Sci*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 287-293.
  116. Hassan, H.N. Evaluation of serum levels of calprotectin, lactoferrin and zinc in patients with type II diabetes mellitus / H.N. Hassan, S.G. Shamran, M.A.Z. Albadry // *Wiad Lek*. – 2025. – Vol. 78. – № 2. – P. 288-294.
  117. Havaladar, R. Effects of magnesium on mechanical properties of human bone / R. Havaladar, S.C. Pilli, B.B. Putti // *J. Pharm. Biol. Sci*. – 2013. – № 7. – P. 8-14.
  118. Heidari Seyedmahalleh, M. The Effect of Zinc Supplementation on Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / M.

- Heidari Seyedmahalleh, M. Montazer, S. Ebrahimpour-Koujan et al. // *Adv Nutr.* – 2023. – Vol. 14. – № 6. – P. 1374-1388.
119. Hofbauer, L.C. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications / L.C. Hofbauer, B. Busse, R. Eastell et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 207-220.
120. Hoffmeister, T. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application / T. Hoffmeister, D. Schwenke, N. Wachsmuth et al. // *Drug Test Anal.* – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 200-207.
121. Hordyjewska, A. The many "faces" of copper in medicine and treatment / A. Hordyjewska, Ł. Popiołek, J. Kocot // *Biometals.* – 2014. – Vol. 27. – № 4. – P. 611-621.
122. Hostalek, U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives / U. Hostalek // *Clin Diabetes Endocrinol.* – 2019. – № 5. – P. 5.
123. Huang, H. Association between levels of blood trace minerals and periodontitis among United States adults // H. Huang, J. Yao, N. Yang et al. // *Front. Nutr.* – 2022. – № 9. – P. 999836.
124. Huang, T. Zinc Homeostasis in Bone: Zinc Transporters and Bone Diseases / T. Huang, G. Yan, M. Guan // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 1236.
125. Huang, Y.C. Selenium status and type 2 diabetes risk / Y.C. Huang, G.F. Jr. Combs, T.L. Wu et al. // *Arch Biochem Biophys.* – 2022. – Vol. 730. – P. 109400.
126. Huncharek, M. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis / M. Huncharek, J. Muscat, B. Kupelnick // *Bone.* – 2008. – Vol. 43. – № 2. – P. 312-321.
127. Husain, F. Trace elements status in type 2 diabetes / F. Husain, M. Arif Maan, M.A. Sheikh et al. // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2009. – Vol. 8. – № 3. – P. 52-56.

128. Hussain, A. Parathyroid Gland Response to Vitamin D Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Study / A. Hussain, O.B. Latiwesh, A. Ali et al. // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – № 11. – P. e3656.
129. Ilias, I. Does Iodine Influence the Metabolism of Glucose? / I. Ilias, C. Milionis, L. Zabuliene et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. - № 2. – P. 189.
130. Inonu, E. The Association Between Some Macro and Trace Elements in Saliva and Periodontal Status / E. Inonu, S.S. Hakki, S.A. Kayis et al. // *Biol Trace Elem Res*. – 2020. – Vol. 197. – № 1. – P. 35-42.
131. Jain, R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population / R.B. Jain // *Biol Trace Elem Res*. – 2014. – Vol. 159. – № 1-3. – P. 87-98.
132. Jia, M-J. Effect of trace elements and nutrients on diabetes and its complications: a Mendelian randomization study / M-J. Jia, L. Chen // *Front. Nutr*. – 2024. – № 11. – P. 1439217.
133. Jiang, R. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women / R. Jiang, J.E. Manson, J.B. Meigs et al. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – № 6. – C. 711-717.
134. Jiang, X. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease / X. Jiang, B.R. Stockwell, M. Conrad // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – P. 266-282.
135. Jiang, Z. Iron overload-induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: An in vitro and in vivo study / Z. Jiang, H. Wang, G. Qi et al. // *IUBMB Life*. – 2022. – Vol. 74. – № 11. – P. 1052-1069.
136. Jomova, K. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Toxicology*. – 2011. – Vol. 283. – P. 65-87..
137. Jomova, K. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S.Y. Alomar et al. // *Chem Biol Interact*. – 2022. – Vol. 367. – P. 110173.

138. Jouvot, N. The pancreas: Bandmaster of glucose homeostasis / N. Jouvot, J.L. Estall // *Exp Cell Res.* – 2017. – Vol. 360. – № 1. – P. 19-23.
139. Kambe, T. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism / T. Kambe, T. Tsuji, A. Hashimoto et al. // *Physiol. Rev.* – 2015. – №. 95. – P. 749-784.
140. Kemi, V.E. Habitual high phosphorus intakes and foods with phosphate additives negatively affect serum parathyroid hormone concentration: A cross-sectional study on healthy premenopausal women / V.E. Kemi, H.J. Rita, M.U. Kärkkäinen et al. // *Public Health Nutr.* – 2009. – Vol. 12. – P. 1885–1892.
141. Kemi, V.E. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females / V.E. Kemi, M.U. Kärkkäinen, C.J. Lamberg-Allardt // *Br. J. Nutr.* – 2006. – № 96. – P. 545–552.
142. Kenkre, J.S. The bone remodelling cycle / J.S. Kenkre, J. Bassett // *Ann Clin Biochem.* – 2018. – Vol. 55. – № 3. – P. 308-327.
143. Khadeer, M.A. Expression of the zinc transporter ZIP1 in osteoclasts / M.A. Khadeer, S.N. Sahu, G. Bai et al. // *Bone.* – 2005. – № 37. – P. 296-304.
144. Kim, J.Y. Optimal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level for Primary Prevention in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus / J.Y. Kim, N.H. Kim // *Diabetes Metab J.* – 2023. – Vol. 47. – № 1. – P. 42-44.
145. Kim, J-H. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist diminishes osteocytic RANKL and sclerostin expression in diabetes rats with periodontitis // J-H. Kim, A.R. Kim, Y.H. Cho et al. // *PLoS ONE.* – 2017. – № 12. – P. e0189702.
146. Kim, S.L. Iron Homeostasis and Energy Metabolism in Obesity / S.L. Kim, S. Shin, S.J. Yang // *Clin Nutr Res.* – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 316-330.
147. Ko, Y.H. Chemical mechanism of ATP synthase. Magnesium plays a pivotal role in formation of the transition state where ATP is synthesized from ADP

- and inorganic phosphate / Y.H. Ko, S. Hong, P.L. Pedersen // *J Biol Chem.* – 1999. – Vol. 274. – № 41. – P. 28853-28856.
148. Kogan, S. Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications / S. Kogan, A. Sood, M.S. Garnick // *Wounds.* – 2017. – Vol. 29. – № 4. – P. 102-106.
149. Köhrle, J. Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism / J. Köhrle // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3393.
150. Korbecki, J. Biochemical and medical importance of vanadium compounds / J. Korbecki, I. Baranowska-Bosiacka, I. Gutowska et al. // *Acta Biochim Pol.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 195-200.
151. Kozyraki, R. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders / R. Kozyraki, O. Cases // *Biochimie.* – 2013. – Vol. 95. – № 5. – P. 1002-1007.
152. Lakatos, B. The role of essential metal ions in the human organism and their oral supplementation to the human body in deficiency states // B. Lakatos, K. Szentmihályi, P. Vinkler et al. // *Orv Hetil.* – 2004. – Vol. 145. – № 25. – P. 1315-1319.
153. Lapmanee, S. High dietary cholesterol masks type 2 diabetes-induced osteopenia and changes in bone microstructure in rats / S. Lapmanee, N. Charoenphandhu, R. Aeimlapa et al. // *Lipids.* – 2014. – № 49. – P. 975-986.
154. Lascar, N. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 69-80.
155. Leidi, M. High magnesium inhibits human osteoblast differentiation in vitro / M. Leidi, F. Dellerà, M. Mariotti et al. // *Magnes. Res.* – 2011. – № 24. – P. 1-6.
156. Levitsky, D.O. Interplay of Ca(2+) and Mg (2+) in sodium-calcium exchanger and in other Ca(2+)-binding proteins: magnesium, watchdog that

- blocks each turn if able / D.O. Levitsky, M. Takahashi // *Adv Exp Med Biol.* – 2013. – № 961. – P. 65-78.
157. Li, J. Causal relationship between circulating immune cells and the risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomization study / J. Li, Q. Niu, A. Wu et al. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. – № 14. – P: 1210415.
158. Li, M. The Critical Role of Trace Elements in Bone Health / M. Li, F. Deng, L. Qiao et al. // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16. – № 22. – P. 3867.
159. Li, Q. Plasma Manganese Levels and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study / Q. Li, G. Zhang, L. Lin et al. // *Environ Sci Technol*. – 2022. – Vol. 56. – № 22. – P. 15860-15868.
160. Li, R. Associations of levels of peripheral blood leukocyte and subtypes with type 2 diabetes: A longitudinal study of Chinese government employees / R. Li, L. Li, B. Liu et al. // *Front. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1094022.
161. Lin, P.H. Zinc in Wound Healing Modulation / P.H. Lin, M. Sermersheim, H. Li et al. // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 16.
162. Liu, J. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review / J. Liu, Q. Li, Y. Yang et al. // *J Diabetes Investig.* – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 946-955.
163. Lopez-Ridaura, R. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women / R. Lopez-Ridaura, W.C. Willett, E.B. Rimm et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – № 1. – P. 134-140.
164. Madreiter-Sokolowski, C.T. Interrelation between ROS and Ca<sup>2+</sup> in aging and age-related diseases / C.T. Madreiter-Sokolowski, C. Thomas, M. Ristow // *Redox Biol.* – 2020. – № 36. – P. 101678.
165. Magne, D. Phosphate is a specific signal for ATDC5 chondrocyte maturation and apoptosis-associated mineralization: possible implication of apoptosis in the regulation of endochondral ossification / D. Magne, G. Bluteau, C. Fauchoux et al. // *J Bone Miner Res.* – 2003. – Vol. 18. – № 8. – p. 1430-1442.

166. Marcinkowska, M. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique – HPLC/ICP-MS: A review / M. Marcinkowska, D. Baralkiewicz // *Talanta*. – 2016. – Vol. 161. – P. 177-204.
167. Maret, W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes / W. Maret // *Met Ions Life Sci*. – 2019.
168. Marín-Martínez, L. Trace elements in saliva and plasma of patients with type 2 diabetes: Association to metabolic control and complications / L. Marín-Martínez, D. Molino-Pagán, P. López-Jornet // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2019. – № 157. – P. 107871.
169. Maritim, A.C. 3rd Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review / A.C. Maritim, R.A. Sanders, J.B. Watkins // *J. Biochem. Mol. Toxicol*. – 2003. – Vol. 17. – P. 24-38.
170. Martín-Carro, B. Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities / B. Martín-Carro, J. Donate-Correa, S. Fernández-Villabril et al. // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. 10309.
171. Martiniakova, M. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target / M. Martiniakova, R. Biro, N. Penzes et al. // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25. – № 9. – P. 4827.
172. Matkovic, V. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial / V. Matkovic, P.K. Goel, N.E. Badenhop-Stevens et al. // *Am J Clin Nutr*. – 2005. – Vol. 81. – № 1. – P. 175-188.
173. Mauer, S. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits / S. Mauer, D. Vergne, S.N. Ghaemi // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 48. – № 9. – P. 809-818.
174. Maull, E.A. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: A National Toxicology Program workshop review / E.A. Maull, H. Ahsan, J. Edwards et al. // *Environ. Health Perspect*. – 2012. – Vol. 120. – P. 1658-1670.

175. Megawati, G. Effects of Indonesian Shortfin Eel (*Anguilla bicolor*) By-Product Oil Supplementation on HOMA-IR and Lipid Profile in Obese Male Wistar Rats / G. Megawati, S.S. Syahrudin, W. Tjandra et al. // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 18. – P. 3904.
176. Menke, A. Metals in urine and diabetes in U.S. Adults / A. Menke, E. Guallar, C.C. Cowie // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65. – № 1. – P. 164-171.
177. Meyer, J.A. A perspective on the role of metals in diabetes: Past findings and possible future directions / J.A. Meyer, D.M. Spence // *Metallomics*. – 2009. – Vol. 1. – P. 32-41.
178. Miao, R. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities / R. Miao, X. Fang, Y. Zhang et al. // *Cell Death Dis.* – 2023. – Vol. 14. – № 3. – P. 186.
179. Milkovic, L. Effects of Cu-doped 45S5 bioactive glass on the lipid peroxidation-associated growth of human osteoblast-like cells in vitro / L. Milkovic, A. Hoppe, R. Detsch et al. // *J Biomed Mater Res A*. – 2014. – Vol. 102. – № 10. – P. 3556-3561.
180. Mizukami, H. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology / H. Mizukami, K. Kudoh // *J. Diabetes Investig.* – 2022. – № 13. – P. 6-13.
181. Młynarska, E. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications / E. Młynarska, W. Czarnik, N. Dzieża et al. // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26. – № 3. – P. 1094.
182. Moore, W.T. Beta Cell Function and the Nutritional State: Dietary Factors that Influence Insulin Secretion / W.T. Moore, S.M. Bowser et al. // *Curr. Diabetes Rep.* – 2015. – Vol. 15. – P. 76.
183. Mondal, V. Arsenic exposure-related hyperglycemia is linked to insulin resistance with concomitant reduction of skeletal muscle mass / V. Mondal, Z. Hosen, F. Hossen et al. // *Environ. Int.* – 2020. – Vol. 143. – P. 105890.

184. Ni, S. Iron Metabolism and Immune Regulation / S. Ni, Y. Yuan, Y. Kuang et al. // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 816282.
185. Nielsen, F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: Current perspectives / F.H. Nielsen // *J. Inflamm. Res.* – 2018. – № 11. – P. 25-34.
186. Nielsen, F.H. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations / F.H. Nielsen // *J Trace Elem Med Biol.* – 2014. – Vol. 28. – № 4. – P. 406-408.
187. Nischwitz, V. Speciation analysis of selected metals and determination of their total contents in paired serum and cerebrospinal fluid samples: an approach to investigate the permeability of the human blood-cerebrospinal fluid-barrier / V. Nischwitz, A. Berthele, B. Michalke // *Anal Chim Acta.* – 2008. – Vol. 627. – № 2. – P. 258–269.
188. Oost, L.J. Magnesium increases insulin-dependent glucose uptake in adipocytes / L.J. Oost, S. Kurstjens, C. Ma et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – № 13. – P. 986616.
189. Penido, M. Phosphate homeostasis and its role in bone health / M. Penido, U. Alon // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – № 27. – P. 2039-2048.
190. Piotrowska, A. Biological significance of chromium III for the human organism / A. Piotrowska, W. Pilch, Ł. Tota et al. // *Med Pr.* – 2018. – Vol 69. – № 2. – P. 211-223.
191. Pittas, A.G. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women / A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes, T. Li et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – № 3. – P. 650-656.
192. Podgórska, A. Zinc, Copper, and Iron in Selected Skin Diseases / A. Podgórska, A. Kicman, S. Naliwajko et al. // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25. – № 7. – P. 3823.
193. Pohl, H.R. Sodium and potassium in health and disease / H.R. Pohl, J.S. Wheeler, H.E. Murray // *Met Ions Life Sci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 29-47.

194. Pretorius, E. Platelets as Potent Signaling Entities in Type 2 Diabetes Mellitus / E. Pretorius // Trends Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 30. – № 8. – P. 532-545.
195. Qiu, H.L. Global burden and drivers of hyperglycemia: Estimates and predictions from 1990 to 2050 / H.L. Qiu, S. Fan, K. Zhou et al. // Innovation (Camb). – 2023. – Vol. 4. – № 4. – P. 100450.
196. Qiu, Q. Copper in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis and Systematic Review of Plasma and Serum Studies / Q. Qiu, F. Zhang, W. Zhu et al. // Biol Trace Elem Res. – 2017. – Vol. 177. – № 1. – P. 53-63.
197. Radenkovic, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art / M. Radenković, M. Stojanović, M. Prostran // J Pharmacol Toxicol Methods. – 2016. – Vol. 78. – P. 13-31.
198. Rajesh, K.S. Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flow rate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries / K.S. Rajesh, , Zareena, S. Hegde et al. // Contemp Clin Dent. – 2015. – Vol. 6. – № 4. – P. 461-465.
199. Rajesh, M. Editorial: Cardiovascular Diseases Related to Diabetes and Obesity / M. Rajesh, Y. Xin, J.L. Young et al. // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – P. 916142.
200. Rahaman, S. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management / S. Rahaman, M. Rahman, N. Mise et al. // Environ. Pollut. – 2021. – Vol. 289. – P. 117940.
201. Ranasinghe, P. Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications / P. Ranasinghe, S. Piger, P. Galappaththy et al. // Daru. – 2015. – Vol. 23. – № 1. – P. 44.
202. Rehder, D. Vanadium. Its role for humans / D. Rehder // Met Ions Life Sci. – 2013. – Vol. 13. – P. 139-169.
203. Renu, K. Misuse of Cardiac Lipid upon Exposure to Toxic Trace Elements- A Focused Review / K. Renu, A.G. Mukherjee, U.R. Wanjari et al. // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 17. – P. 5657.

- Reyes et al. // *Islets*. – 2012. – Vol. 4. – № 4. – P. 302-311.
204. Ru, Q. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects / Q. Ru, Y. Li, L. Chen et al. // *Signal Transduct Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – № 1. – P. 271.
205. Ruan, S. Nanomedicines based on trace elements for intervention of diabetes mellitus / S. Ruan, X. Guo, Y. Ren et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – Vol. 168. – P. 115684.
206. Saba, S. Assessment of heavy metals by ICP-OES and their impact on insulin stimulating hormone and carbohydrate metabolizing enzymes / S. Saba, M.S.H. Akash, K. Rehman et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2020. – Vol. 47. – № 10. – P. 1682-1691.
207. Saggese, G. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: Effects of Mg administration / G. Saggese, G. Federico, S. Bertelloni et al. // *J. Pediatr.* – 1991. – № 118. – P. 220-225.
208. Sahota, O. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: The role of magnesium deficiency / O. Sahota, M.K. Munday, P. San et al. // *Osteoporos. Int.* – 2006. – № 17. – P. 1013-1021.
209. Saker, F. Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rat: role of decreased gluconeogenesis / F. Saker, J. Ybarra, P. Leahy et al. // *Am J Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – № 6. – P. E984-91.
210. Sánchez, M. Iron chemistry at the service of life / M. Sánchez, L. Sabio, N. Gálvez et al. // *IUBMB Life.* – 2017. – Vol. 69. – № 6. – P. 382-388.
211. Sanjeevi, N. Trace element status in type 2 diabetes: a meta-analysis // N. Sanjeevi, J. Freeland-Graves, S.N. Beretvas et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2018. – Vol. 12. – № 5. – P. OE01-OE08.
212. Schamel, M. Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> and Cr<sup>3+</sup> Doping of a Calcium Phosphate Cement Influences Materials Properties and Response of Human Mesenchymal

- Stromal Cells / M. Schamel, A. Bernhardt, M. Quade et al. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* – 2017. – № 73. – P. 99-110.
213. Schwartz, A.V. Diabetes mellitus: does it affect bone? / A.V. Schwartz // *Calcified Tissue Int.* – 2003. – № 73. – P. 515–519.
214. Seo, H.J. Zinc may increase bone formation through stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells / H.J. Seo, Y.E. Cho, T. Kim et al. // *Nutr Res Pract.* – 2010. – Vol. 4. – № 5. – P. 356-361.
215. Serdar, M.A. Trace and Toxic Element Patterns in Nonsmoker Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Tolerance, and Fasting Glucose / M.A. Serdar, F. Bakir, A. Haşimi et al. // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* – 2009. – Vol. 29. – P. 35.
216. Shan, Z. U-Shaped Association between Plasma Manganese Levels and Type 2 Diabetes / Z. Shan, S. Chen, T. Sun et al. // *Environ. Health Perspect.* – 2016. – Vol. 124. – P. 1876-1881.
217. Shanbhogue, V.V. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? / V.V. Shanbhogue, S. Hansen, M. Frost et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – № 5. – P. 827-838.
218. Sheu, A. Assessment and treatment of osteoporosis and fractures in type 2 diabetes / A. Sheu, J.R. Greenfield, C.P. White et al. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 33. – № 5. – P. 333-344.
219. Shumakova, A.A. Content of essential and toxic trace elements in organs of obese Wistar and Zucker leprfa rats receiving quercetin / A.A. Shumakova, V.A. Shipelin, N.V. Trusov et al. // *J Trace Elem Med Biol.* – 2021. – Vol. 64. – P. 126687.
220. Siddiqui, K. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes / K. Siddiqui, N. Bawazeer, S.S. Joy. // *ScientificWorldJournal.* – 2014. – P. 461591.

221. Simcox, J.A. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis / J.A. Simcox, T.C. Mitchell, Y. Gao et al. // *Diabetes*. – 2015. – № 64. – P. 1108-1119.
222. Singh, W. Potassium: A Frontier in Osteoporosis / W. Singh, P. Kushwaha // *Horm Metab Res*. – 2024. – Vol. 56. – № 5. – P. 329-340.
223. Sinopoli, A. The Role of Copper(Ii) in the Aggregation of Human Amylin / A. Sinopoli, A. Magri, D. Milardi, M. et al. // *Metallomics*. – 2014. – Vol. 6. – P. 1841–1852.
224. Skalny, A.V. The Role of Trace Elements and Minerals in Osteoporosis: A Review of Epidemiological and Laboratory Findings / A.V. Skalny, M. Aschner, E.V. Silina et al. // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 1006.
225. Smith, R.L. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease / R.L. Smith, M.R. Soeters, R.C.I. Wüst et al. // *Endocr Rev*. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 489-517.
226. Soetan, K.O. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review / K.O. Soetan, C.O. Olaiya, O.E. Oyewole // *African Journal of Food Science*. – 2010. – № 4. – P. 200-222.
227. Sorva, A. Low serum ionized to total calcium ratio: association with geriatric diabetes mellitus and with other cardiovascular risk factors? / A. Sorva, R.S. Tilvis // *Gerontology*. – 1990. – Vol. 36. – № 4. – P. 212-216.
228. Steinbrenner, H. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities / H. Steinbrenner, L.H. Duntas, M.P. Rayman // *Redox Biol*. – 2022. – Vol. 50. – P. 102236..
229. Stoner, G.D. Hyperosmolar Hyperglycemic State / G.D. Stoner // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 96. – № 11. – P. 729-736.
230. Stumvoll, M. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy / M. Stumvoll, B.J. Goldstein, T.W. van Haeften // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1333-1346.

231. Szeleszczuk, Ł. The importance of calcium in human metabolism and factors influencing its bioavailability in the diet / Ł Szeleszczuk, M. Kuras // *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawski Uniwersytet Medyczny*. – 2014. – № 3. – P. 16-22.
232. Takaya, J. Intracellular magnesium and insulin resistance / J. Takaya, H. Higashino, Y. Kobayashi // *Magnes Res.* – 2004. – Vol. 17. – № 2. – P. 126-136.
233. Tamura, Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases / Y. Tamura // *J Atheroscler Thromb.* – 2021. – Vol. 28. – № 11. – P. 1109-1122.
234. Tang, D. Ferroptosis / D. Tang, G. Kroemer // *Curr Biol.* – 2020. – Vol. 30. – № 21. – P. 1292-R1297.
235. Tang, Z. Overexpression of the ZIP1 zinc transporter induces an osteogenic phenotype in mesenchymal stem cells / Z. Tang, S.N. Sahu, M.A. Khadeer et al. // *Bone.* – 2006. – № 38. – P. 181-198.
236. Theobald, H.E. Dietary calcium and health / H.E. Theobald // *Nutr. Bull.* – 2005. – № 30. – P. 237-277.
237. Tian, Z. Copper homeostasis and cuproptosis in mitochondria / Z. Tian, S. Jiang, J. Zhou et al. // *Life Sci.* – 2023. – Vol. 334. – P. 122223.
238. Tinkov, A.A. The role of cadmium in obesity and diabetes / Tinkov A.A., T. Filippini, O.P. Ajsuvakova et al. // *Sci Total Environ.* – 2017. – Vol. 601-602. – P. 741-755.
239. Totan, R. Effect of chronic hyperglycemia and vanadate treatment on erythrocyte Na/K-ATpase and Mg-ATpase in streptozotocin diabetic rats / R. Totan, M. Greaby // *Acta Pol Pharm.* – 2002. – Vol. 59. – № 4. – P. 307-311.
240. Toth, P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease / P.P. Toth // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2016. – № 12. – P. 171-183.

241. Varbo, A. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population / A. Varbo, J.J. Freiberg, B.G. Nordestgaard // *Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 61. – № 3. – P. 533-543.
242. Vashum, K.P. Is dietary zinc protective for type 2 diabetes? Results from the Australian longitudinal study on women's health / K.P. Vashum, M. McEvoy, Z. Shi et al. // *BMC Endocr. Disord.* – 2013. – Vol. 13. – P. 40.
243. Vázquez, M. Toxic trace elements at gastrointestinal level / M. Vázquez, M. Calatayud, C. Jadán Piedra, et al. // *Food Chem Toxicol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 163-175.
244. Verkaik, M. FGF23 impairs peripheral microvascular function in renal failure / M. Verkaik, R.P. Juni, E.P.M. van Loon et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2018. – Vol. 315. – № 5. – P. H1414-H1424.
245. Veronese, N. Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials / N. Veronese, L.J. Dominguez, D. Pizzol et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 11. – P. 4074.
246. Veronese, N. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis / N. Veronese, C. Cooper, J.Y. Reginster et al. // *Semin Arthritis Rheum.* – 2019. – Vol. 49. – № 1. – P. 9-19.
247. Veronese, N. Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials / N. Veronese, L.J. Dominguez, D. Pizzol et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – P. 4074.
248. Vilaca, T. Bone Structure and Bone Regulatory Factors Associations in Obesity / T. Vilaca, A. Evans, F. Gossiel et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 187. – P. 743-750.

249. Vincent, J.B. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element / J.B. Vincent // *J Nutr.* – 2017. – Vol. 147. – № 12. – P. 2212-2219.
250. Von Bülow, V. Zinc-mediated inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterase activity and expression suppresses TNF-alpha and IL-1 beta production in monocytes by elevation of guanosine 3',5'-cyclic monophosphate / V. Von Bülow, L. Rink, H. Haase // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 4697-4705.
251. Vorum, H. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: its relevance to the pathogenesis of diabetic retinopathy / H. Vorum, J. Ditzel // *J Ophthalmol.* – 2014. – P. 135287.
252. Wan, H. The unique association between the level of peripheral blood monocytes and the prevalence of diabetic retinopathy: a cross-sectional study / H. Wan, Y. Cai, Y. Wang et al. // *J Transl Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 248.
253. Wang, B. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes / B. Wang, P.C. Chandrasekera, J.J. Pippin // *Curr Diabetes Rev.* – 2014. – Vol. 10. – № 2. – P. 131-145.
254. Wang, B. Zinc and Central Nervous System Disorders / B. Wang, T. Fang, H. Chen // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. – № 9. – P. 2140.
255. Wang, R. Correlation and interaction between urinary metals level and diabetes: A cross sectional study of community-dwelling elderly / R. Wang, P. He, S. Duan et al. // *Expo Health.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1-16.
256. Wang, X.L. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies / X.L. Wang, T.B. Yang, J. Wei et al. // *Nutr J.* – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 48.
257. Weaver, C.M. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis

- Foundation / C.M. Weaver, D.D. Alexander, C.J. Boushey et al. // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27. – № 1. – P. 367-76.
258. Weir, G.C. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes / G.C. Weir, S. Bonner-Weir // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53. – № Suppl 3. – P. S16-S21.
259. Willkommen, D. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease / D. Willkommen, M. Lucio, F. Moritz et al. // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 12. – P. e0208752.
260. Winzenberg, T. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials / T. Winzenberg, K. Shaw, J. Fryer et al. // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333. – № 7572. – P. 775.
261. Wongdee, K. Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption / K. Wongdee, N. Krishnamra, N. Charoenphandhu // *J Physiol Sci.* – 2017. – Vol. 67. – № 1. – P. 71-81.
262. Yang, A. Dose-response analysis of environmental exposure to multiple metals and their joint effects with fasting plasma glucose among occupational workers / A. Yang, S. Liu, Z. Cheng et al. // *Chemosphere.* – 2017. – № 186. – P. 314-321.
263. Yano, S. Clinical aspect of recent progress in phosphate metabolism. Distribution of phosphorus and its physiological roles in the body: the form, distribution, and physiological function / S. Yano, M.A. Zoroddu // *Clin Calcium.* – 2009. – Vol. 19. – № 6. – P. 77177-6.
264. Yildirim, O. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats / O. Yildirim, Z. Büyükbingöl // *Cell Biochem Funct.* – 2003. – Vol. 21. – № 1. – P. 27-33.
265. Yin, J.-J. Dual role of selected antioxidants found in dietary supplements: Crossover between anti-and pro-oxidant activities in the presence of copper /

- J.-J. Yin, P.P. Fu, H. Lutterodt et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2012. – Vol. 60. – P. 2554-2561.
266. Yu, X.D. Effect of zinc deficiency on femoral pathological and morphological changes in growth-term rats / X.D. Yu, C.H. Yan, X.G. Yu et al. // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2005. – Vol. 34. – № 2. – P. 178-180.
267. Yuan, L. Elevated remnant cholesterol increase 6-year type 2 diabetes mellitus onset risk / L. Yuan, J. Liu, Z. Huang et al. // *Clin Chim Acta.* – 2023. – Vol. 541. – P. 117253.
268. Zapater, J.L. Hexokinase domain-containing protein-1 in metabolic diseases and beyond / J.L. Zapater, K.R. Lednovich, M.W. Khan et al. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 72-84.
269. Zeng, F. Ferroptosis Detection: From Approaches to Applications / F. Zeng, S. Nijiati, L. Tang et al. // *Angew Chem Int Ed Engl.* – 2023. – Vol. 62. – № 35. – P. e202300379.
270. Zeng, J. Nutritional therapy bridges the critical cut-off point for the closed-loop role of type 2 diabetes and bone homeostasis: A narrative review / J. Zeng, Y. Qian, J. Yang et al. // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10. – № 7. – P. e28229.
271. Zhai, Z. Association between serum calcium level and type 2 diabetes: An NHANES analysis and Mendelian randomization study / Z. Zhai, Y. Deng, Y. He et al. // *Diabet Med.* – 2023. – Vol. 40. – № 8. – P. e15080.
272. Zhang, T. Trace elements in hair or fingernail and gastroesophageal cancers: results from a population-based case-control study / T. Zhang, X. Yin, X. Yang et al. // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2023. – Vol. 33. – № 6. – P. 933-944.
273. Zhao, L.-J. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis / L.-J. Zhao, H. Jiang, C.J. Papasian et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – № 23. – P. 17-29.

274. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S.H. Ley, F.B. Hu // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol. 14. – № 2. – P. 88-98.
275. Zoroddu, M.A. The essential metals for humans: a brief overview / M.A. Zoroddu, J. Aaseth, G. Crisponi et al. // J Inorg Biochem. – 2019. – Vol. 195. – P. 120-129.