

© В.Н.Запорожан, С.И.Доломатов, В.А.Жуков, И.Д.Атмажов, 2009
УДК 612.313.1/.8+616.316-008.8

В.Н. Запорожан¹, С.И. Доломатов¹, В.А. Жуков¹, И.Д. Атмажов²

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ВЕЛИЧИНЫ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

V.P. Zaporzhan, S.I. Dolomатов, V.A. Zhukov, I.D. Atmazhov

THE PRACTICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF THE OSMOLALITY OF THE SALIVA IN HEALTHY AND ILL PATIENTS

¹Научно-исследовательский институт молекулярно-генетической и клинической медицины, ²кафедра черепно-лицевой хирургии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ исследование динамики показателей осмоляльности слюны женщин с патологическим течением беременности и при парадонтите на фоне беременности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 4 группы женщин: контрольная группа небеременных женщин репродуктивного возраста, беременные с физиологически протекающей беременностью (24-28 недель) без признаков заболеваний пародонта (10 человек), беременные с генерализованным пародонтитом I-II степени в период ремиссии (10 человек), женщины с патологическим течением беременности без признаков воспаления пародонта (10 человек). В каждой из групп собирали по 2 пробы слюны, первый сбор слюны проводили утром, натощак. Затем назначали полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия и через 30 мин. – вторую порцию слюны. В образцах слюны определяли величину осмоляльности, концентрацию нитритов, общего кальция и неорганических фосфатов, а также содержание молекул средней массы ($\lambda=254$ нм и 280нм). Методом иммуноферментного анализа в образцах слюны контрольных групп небеременных и беременных, а также женщин с признаками патологического течения беременности определяли содержание эстриола, тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что слюна является гипосмотической жидкостью, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия, в группе практически здоровых небеременных женщин, приводит к снижению осмоляльности слюны. Показано, что физиологическое течение беременности сопровождается снижением содержания в слюне осмотически активных веществ, нитритов и общего кальция, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне. При патологическом течении беременности не происходит характерного для физиологически протекающей беременности понижения величины содержания в слюне осмотически активных веществ и нитритов. В слюне беременных с парадонтитом регистрируется максимально высокое содержание нитритов и молекул средней массы, а также устойчивое повышение осмоляльности слюны в сравнении со здоровыми беременными. Установлено, что течение парадонтита на фоне беременности характеризуется более высоким уровнем в слюне ДГЭА-сульфата и снижением эстриола, в сравнении с контрольной группой беременных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование осмотического состава слюны может дать ценную информацию о состоянии полости рта при физиологическом и патологическом течении беременности.

Ключевые слова: человек, беременность, парадонтит, слюна.

ABSTRACT

THE AIM is the study of the data dynamics of osmolality of saliva of women with pathologic pregnancy and with parodontitis during pregnancy. **PATIENTS AND METHODS.** 4 groups of women were investigated: the control group of non pregnant women of the reproductive age, pregnant women with physiologic pregnancy (24-28 weeks) without the signs of parodontitis (10 people, pregnant women with generalized parodontitis I-II stages in the time of remission (10 people), women with pathologic pregnancy without the signs of inflammatory parodont (10 patients). From each group 2 saliva tests were collected, the first test was taken in the morning on the empty stomach. Then mouth wash was prescribed with the 0,9 % saline solution and after 30 minutes the second test was taken. In the saliva tests the value of osmolality, nitrite concentration, total calcium and nonorganic phosphates, and also the concentration of medium mass molecules were determined ($\lambda = 254$ nm and 280 nm). By means of immunoferment analysis the amount of estradiol, testosterone, and dehydroepiandrosteron-sulfate in saliva tests of the control group of nonpregnant and pregnant women, and also in women with the sings of pathologic pregnancy were evaluated. **RESULTS.** Was determined that saliva is hyperosmic fluid, and mouth wash with 0,9% saline solution in the group of health nonpregnant women leads to the decrease in osmolality of saliva. Also was noted that physiologic flow of pregnancy leads to the decrease in saliva of somatically active substances, nitrates and total calcium, and the mouth rinse with the 0,9% saline solution does not lead to the decrease in the concentration of osmotically active substances in saliva. In pathologic pregnancy flow the characteristic for the physiological pregnancy decrease of the value of the concentration of osmotically active substances and nitrates does not take place. In the saliva of pregnant women with parodontitis the concentration of nitrates and medium weight molecules are at their highest, and also a stable increase of osmolality of saliva in comparison with health women take place. It was noted that the parodontitis flow

during the pregnancy is characterized by a higher level in saliva of DHEA-sulfate and the decrease of estradiol, in comparison with control group of pregnant women. **CONCLUSION.** The investigation of osmotic consistence of saliva can give a valuable information about the state of the mouth cavity state during physiologic and pathologic pregnancy flow.

Key words: human, pregnancy, paradontitis, saliva.

ВВЕДЕНИЕ

Диапазон колебаний значений концентрации в слюне человека основных осмолитов водной среды организма – ионов натрия, калия и хлора достаточно узок, что позволяет говорить о физиологических константах содержания в слюне данных веществ [1,2]. Подчеркивается актуальность исследования параметров осмотического гомеостаза в изучении адаптации женского организма к физиологическому течению беременности [3]. Вместе с тем, в литературе обсуждается вопрос о роли системных и регионарных механизмов, обеспечивающих постоянство уровней осмоляльности слюны [4,5], включая центральные нейро-эндокринные звенья управления водно-солевого баланса организма [6]. Руководствуясь такими рассуждениями, нами были проведены исследования динамики осмоляльности слюны при беременности. Кроме того, были изучены особенности биохимического состава слюны беременных с парадонтизом, поскольку актуальность исследования патогенеза и течения парадонтитита [7], наряду с разработкой новых способов его ранней диагностики [8] обусловлена, во-первых, широкой распространенностью данного заболевания [9], во-вторых, данными о том, что хронический парадонтитит повышает степень риска для здоровья и жизни в группах пациентов с некоторыми системными заболеваниями [10,11], нарушает физиологическое течение беременности [12]. Внедрение методов раннего выявления заболевания на основе биохимического анализа слюны способствует минимизации таких рисков [8]. Перспективность развития лабораторного анализа слюны обусловлена совершенствованием неинвазивных методов контроля в практической медицине, включая эндокринологию [13], фармакологию [14] и токсикологию [15]. У человека в норме уровни некоторых органических [16] и минеральных [17] компонентов слюны являются достаточно постоянными величинами, что существенно повышает их диагностическую ценность [18]. Поэтому выявление закономерных качественных и количественных изменений биохимического состава слюны человека в норме и при патологии имеет важное практическое значение [19]. Согласно результатам клинических наблюдений, неинвазивные методы контроля течения беременности, основанные на лабораторном анализе слюны, заслуживают более широкого внедрения в

акушерскую практику [20]. Целью работы было исследование динамики показателей осмоляльности слюны женщин с патологическим течением беременности и при парадонтите на фоне беременности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследований 4-х групп женщин, включая здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (20-35 лет, 18 человек), а также беременных с физиологически протекающей беременностью (24-28 недель) без признаков заболеваний парадонта (10 человек) и с генерализованным парадонтитом I-II степени в период ремиссии (10 человек). Кроме того, были обследованы женщины с патологическим течением беременности без признаков воспаления парадонта (10 человек). Нарушения физиологического течения беременности выявляли по результатам измерения кровяного давления, уровня хорионического гонадотропина в плазме крови и данным ультразвукового обследования. В каждой из обследованных групп пациентов и практически здоровых испытуемых был проведен сбор образцов слюны. В течение 24 ч, предшествующих процедуре сбора слюны, пациентам был рекомендован рацион питания, снижающий нитритную нагрузку организма и предупреждающий поступление в организм избыточного количества солей и животных протеинов. У каждого испытуемого собирали по два образца слюны: сбор первой порции слюны проводили натошак в 9.00 в состоянии покоя в положении сидя. Затем обследуемые трижды полоскали полость рта 0,9% раствором хлорида натрия и через 30 минут после полоскания полости рта собирали 2-ю порцию слюны. Солевой раствор приготавливался на дистиллированной воде с использованием химически чистого хлорида натрия, величина осмоляльности солевого раствора составляла 270 мосмоль/кг H₂O.

В собранных образцах слюны, после центрифугирования в течение 15 мин. при 3000 об/мин, анализировали содержание осмотически активных веществ (ОАВ), неорганических фосфатов, содержание общего кальция, нитритов и молекул средней массы. Кроме того, с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем для *in vitro* диагностики в пробах слюны определяли содержание следующих гормо-

Таблица 1

Биохимические показатели проб слюны, собранных утром натощак в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с пародонитом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Патологическое течение беременности	Беременные, больные пародонитом, n=10
Осмоляльность, мосмоль\кг H ₂ O	98±4	60±2 p ₁ <0,05	99±7 p ₂ <0,01	83±5 p ₂ <0,01
Концентрация нитритов, мкмоль\л	6,4±0,8	1,7±0,2 p ₁ <0,05	6,4±0,4 p ₂ <0,01	162,2±15,7 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация фосфатов, ммоль\л	5,3±0,6	6,7±0,6	5,3±0,4	8,1±0,7 p ₁ <0,05
Концентрация кальция, ммоль\л	0,98±0,08	0,64±0,07	1,11±0,08 p ₂ <0,01	1,07±0,09 p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=254 нм	112±10	125±12	103±9	336±31 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=280 нм	125±11	137±13	128±10	193±18 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Объём слюны, мл/30 мин.	2,35±0,20	3,15±0,28 p ₁ <0,05	2,47±0,34	3,96±0,35 p ₁ <0,01

p₁ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p₂ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

нов: эстриола и тестостерона (диагностические наборы производства фирмы Human, Германия), дегидроэпиандростерон-сульфата (диагностический набор производства фирмы DRG, США). В ходе биохимического анализа слюны в каждом из полученных образцов определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию нитритов после депротеинизации образцов раствором сернокислого цинка определяли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на спектрофотометре СФ-46 (Россия) [21] в предложенной модификации [22]. Концентрацию общего кальция без предварительной пробоподготовки определяли фотометрически с использованием водного раствора Арсеназо-III (фирмы Simko Ltd, Украина) на СФ-46. Содержание неорганических фосфатов определяли после депротеинизации раствором трихлоруксусной кислоты фотометрическим методом на СФ-46 в реакции с молибдатом аммония [23]. Уровень молекул средней массы после предварительной депротеинизации раствором трихлоруксусной кислоты определяли (λ=254 нм и 280 нм) на СФ-46 в соответствии с описанной в литературе методикой [24].

Статистический анализ полученных данных проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление результатов биохимического анализа проб слюны, собранных до полоскания полости рта солевым раствором в группах практи-

чески здоровых небеременных и беременных (табл. 1), свидетельствует о том, что физиологическое течение беременности приводит к отчетливому понижению величины осмоляльности слюны более, чем на 30%, почти 4-кратному уменьшению концентрации нитритов в слюне и понижению содержания общего кальция в слюне в 1,7 раза. При этом, уровень неорганических фосфатов в образцах слюны беременных женщин повышается на 26%, а скорость выделения слюны – в 1,3 раза. В ходе дальнейших наблюдений установлено, что при патологическом течении беременности значения исследуемых показателей: величина осмоляльности слюны, содержание в слюне нитритов, фосфатов, кальция и молекул средней массы, темпы образования слюны сохраняются на уровне, характерном для группы здоровых небеременных. Биохимические исследования проб слюны беременных с хроническим пародонитом позволили установить следующие закономерности: более высокие, в сравнении с контрольной группой беременных, показатели концентрации кальция, фосфатов и осмоляльности слюны. В то же время, величина концентрации нитрит-анионов в слюне женщин данной группы более чем на порядок превышает аналогичный параметр всех прочих обследованных групп на фоне отчетливого увеличения содержания в слюне молекул средней массы.

Дальнейшие исследования проб слюны проводились после полоскания полости рта женщин всех указанных групп раствором хлорида натрия (табл. 2). В данной серии наблюдений наиболее низкие показатели осмоляльности слюны были выявлены

Таблица 2

Биохимические показатели проб слюны, собранных после полоскания полости рта солевым раствором в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с пародонтитом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Патологическое течение беременности, n=10	Беременные, больные пародонтитом, n=10
Осмоляльность, мосмоль/кг H ₂ O	71±3	65±2	87±9 p ₂ <0,05	100±9 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация нитритов, мкмоль/л	42,1±3,9	26,2±2,8 p ₁ <0,01	38,4±2,9 p ₂ <0,01	127,6±11,9 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация фосфатов, ммоль/л	4,7±0,4	4,2±0,3	4,8±0,3	6,1±0,5 p ₁ <0,05; p ₂ <0,01
Концентрация кальция, ммоль/л	0,89±0,08	0,21±0,02 p ₁ <0,01	0,36±0,03 p ₂ <0,01	0,89±0,08 p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=254 нм	123±11	134±14	141±9	222±19 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=280 нм	134±13	156±17	162±18	156±14
Объём слюны, мл/30 мин.	2,12±0,18	3,02±0,27 p ₁ <0,01	2,28±0,19 p ₂ <0,01	3,82±0,33 p ₁ <0,01; p ₂ <0,05

p₁ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p₂ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных женщин; n – количество наблюдений.

в контрольных группах беременных и небеременных, в то время как максимально высокие уровни осмоляльности слюны регистрировались у беременных с пародонтитом. Кроме того, течение пародонтита у беременных характеризуется наиболее высокими, в сравнении с другими обследованными, содержанием в слюне нитритов, кальция, фосфатов и молекул средней массы, регистрируемых в спектральном диапазоне λ=254 нм. Привлекает внимание и тот факт, что в группе беременных с пародонтитом сохраняются наиболее высокие значения скорости образования слюны.

По нашему мнению, необходимо прокомментировать динамику изменений величин исследуемых показателей. Действительно, полученные результаты свидетельствуют о том, что процедура полоскания полости рта раствором хлорида натрия вызывает отчетливые закономерные изменения химического состава слюны в исследуемых группах пациентов. В частности, установлено, что в контрольной группе небеременных под влиянием солевого раствора происходит понижение уровня осмоляльности слюны (с 98±4 до 71±3 мосмоль/кг H₂O, p<0,01) и резкое увеличение показателя концентрации нитритов в слюне (с 6,4±0,8 до 42,1±3,9 мкмоль/л, p<0,01) на фоне незначительных изменений уровней неорганических фосфатов, кальция и молекул средней массы в слюне женщин. При этом, полученные результаты не дают убедительных подтверждений влияния солевого раствора на темпы саливации.

Привлекает внимание тот факт, что полоскание раствором хлорида натрия полости рта бере-

менными контрольной группы не вызывает статистически значимых сдвигов значений осмоляльности слюны (60±2 до и 65±2 мосмоль/кг H₂O после процедуры полоскания полости рта). В контрольной группе беременных раствор хлорида натрия индуцирует значительный прирост содержания в слюне нитрит-анионов (с 1,7±0,2 до 26,2±2,8 мкмоль/л, p<0,01) и статистически значимое понижение уровня в слюне неорганических фосфатов (с 6,7±0,6 до 4,2±0,3 ммоль/л, p<0,05) и общего кальция (с 0,64±0,07 до 0,21±0,02 ммоль/л, p<0,01), не оказывая существенного воздействия на скорость образования слюны.

Заметим, что тенденция к снижению, под воздействием солевого раствора, величины осмоляльности слюны, установленная в результате биохимического анализа проб слюны женщин с признаками патологического течения беременности, не носит статистически значимого характера. Вместе с тем показано, что раствор хлорида натрия способствует увеличению концентрации в слюне нитрит-анионов (с 6,4±0,4 до 38,4±2,9 мкмоль/л, p<0,01) и умеренному росту содержания молекул средней массы, определяемых в оптическом диапазоне λ=254 нм (с 103±9 до 141±9 ед. экстинции, p<0,05), а также уменьшению уровня общего кальция (с 1,11±0,08 до 0,36±0,03 ммоль/л, p<0,01).

По нашему мнению, наиболее значимыми отличительными особенностями биохимического состава слюны беременных с хроническим пародонтитом есть стабильно высокие показатели концентрации нитрит-анионов, неорганических фосфатов и молекул средней массы в пробах слюны. Как

Содержание гормонов в слюне женщин с патологическим течением беременности, беременных с парадонтитом и здоровых беременных до полоскания полости рта солевым раствором $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Беременные, больные пародонтитом, n=10
Эстриол, нг\мл	0,183±0,016	3,766±0,321 $p_1 < 0,01$	2,948±0,252 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Тестостерон, нмоль\л	0,140±0,013	0,240±0,022 $p_1 < 0,01$	0,298±0,018 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
ДГЭА, мкг\мл	0,024±0,002	0,042±0,003 $p_1 < 0,01$	0,056±0,005 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$

p_1 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p_2 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

Содержание гормонов в пробах слюны, собранных после полоскания полости рта солевым раствором в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с парадонтитом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Беременные с парадонтитом, n=10
Эстриол, нг\мл	0,116±0,009	4,167±0,362 $p_1 < 0,01$	2,936±0,261 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Тестостерон, нмоль\л	0,165±0,015	0,280±0,026 $p_1 < 0,01$	0,215±0,027 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
ДГЭА, мкг\мл	0,015±0,001	0,044±0,004 $p_1 < 0,01$	0,090±0,008 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

p_1 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p_2 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

и у беременных с нарушениями физиологического течения беременности, течение парадонтита на фоне беременности способствует сохранению стабильно высоких величин осмоляльности слюны. Тем не менее, показано, что под влиянием солевого раствора наблюдается статистически значимое понижение содержания в слюне молекул средней массы, регистрируемых на длине волны $\lambda=254$ нм (с 336 ± 31 до 222 ± 19 ед. экстинции, $p < 0,01$) и тенденция к снижению уровня нитритов.

Результаты анализа содержания гормонов в слюне до полоскания 0,9% раствором NaCl представлены в табл. 3. Установлено, что при беременности в слюне возрастает концентрация эстриола, однако у беременных, больных парадонтитом, количество данного гормона в слюне достоверно снижается. Наиболее высокое содержание тестостерона в пробах слюны, наблюдается у здоровых беременных, значительно превышающее показатель небеременных женщин. У беременных с парадонтитом концентрация тестостерона в слюне

снижается, оставаясь при этом достоверно выше его уровня в слюне небеременных женщин. Динамика ДГЭА у испытуемых следующая – наименьшее его количество отмечается у небеременных женщин, при беременности его концентрация в слюне возрастает, а у беременных с парадонтитом содержание ДГЭА в слюне достигает наибольшего значения.

После полоскания полости рта 0,9% солевым раствором, (табл. 4), динамика содержания гормонов в слюне у испытуемых всех исследуемых групп сохраняет тенденции, описанные выше. Концентрация эстриола в слюне здоровых беременных в несколько раз выше, чем у небеременных женщин, однако при парадонтите уровень гормона достоверно снижается, оставаясь при этом более высоким, чем у небеременных женщин. Наибольшая концентрация тестостерона отмечается в слюне здоровых беременных, при парадонтите происходит её достоверное понижение, однако наименьшее содержание тестостерона находим в слюне небеременных женщин. Также в группе небеременных отмечается самый низкий уровень ДГЭА, при беременности его содержание возрастает почти в три раза, а при заболевании парадонтитом происходит дальнейший рост.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ осмоляльности первой пробы слюны, собираемой утром натощак, позволяет утверждать, что величина осмоляльности слюны человека, во-первых, существенно ниже аналогичного показателя внеклеточной жидкости организма. Во-вторых, установлено, что содержание осмотически активных веществ (ОАВ) в слюне варьирует в достаточно узких пределах. Стабильность уровня ОАВ в ротовой жидкости человека, по нашему мнению, свидетельствует о том, что величина осмоляльности слюны человека является достаточно жестко регулируемой физиологической константой. Сообщается, что изучение физиологических и патофизиологических механизмов трансэпителиального переноса жидкости и минеральных осмолитов паренхимой слюнных желез является одним из центральных направлений в

исследованиях патогенеза заболеваний органов полости рта и представляет научно-практическую ценность [4,25]. Высказывается точка зрения о том, что интенсивность трансэпителиального транспорта минеральных осмолитов и воды играет важную роль в поддержании стабильности основных физико-химических параметров ротовой жидкости [26]. При этом, с одной стороны, установлено, что обсуждаемые механизмы тесно взаимосвязаны с системными параметрами осмотического гомеостаза [5]. С другой стороны, находит экспериментальное подтверждение мнение о наличии автономных систем контроля над транспортом воды и ОАВ в полости рта, способствующих поддержанию стабильного трансэпителиального осмотического градиента [2,25]. В связи с приведенными фактами уместно отметить, что наличие регионарных механизмов поддержания трансэпителиальных осмотических градиентов ставит паренхиму слюнных желез и эпителий, выстилающий полость рта, в один ряд с популяциями клеток, обладающих резистентностью к высоким осмотическим градиентам, включая паренхиму внутренней медуллы почки и альвеолярного эпителия [27]. Принимая к сведению изложенные факты, отметим, что у здоровых беременных уровень осмоляльности исходных проб слюны существенно ниже, чем в других группах и его значения существенно не изменяются под влиянием солевого раствора. Напомним, что на первом этапе формирования слюны, секрет, образующийся в ацинусах слюнных желез, по своему минеральному составу близок к плазме крови. При этом, интенсивный перенос в полость ацинусов одновалентных ионов способствует локальному росту осмоляльности секрета [1,28], определяя направление тока жидкости. В дальнейшем, при участии ионотранспортных систем эпителия, выстилающего протоки слюнных желез, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора, что, в конечном счете, приводит к образованию гипотоничной слюны [1,29,30]. Имеются данные о том, что значения осмоляльности слюны у человека тесно связаны со степенью гидратации организма [5]. Следовательно, принимая во внимание прирост (до 70%) объема внеклеточной жидкости при беременности на фоне отчетливого понижения осмоляльности плазмы крови [31], вполне логично предположить, что устойчивое уменьшение осмоляльности слюны при беременности отражает состояние системных параметров водного баланса организма. При этом, отсутствие достоверных изменений обсуждаемого показателя в группе здоровых беременных после полоскания полости рта, скорее всего, обусловлено извест-

ным пределом барьерных свойств эпителия, выстилающего протоки слюнных желез, и слизистых оболочек полости рта. Справедливость таких суждений подтверждается динамикой величины осмоляльности слюны в группах женщин с признаками нарушения физиологического течения беременности и беременных с пародонтитом. Стабильно повышенные значения осмоляльности проб слюны, собранных в указанных группах, в сравнении с контрольной группой беременных, во-первых, подтверждают тезис о том, что патологическое течение беременности сочетается с нарушениями системных механизмов контроля водно-солевого обмена [3], направленных на адаптацию материнского организма к нормальному течению беременности. Во-вторых, возможно, течение пародонтита во время беременности, препятствует закономерному понижению осмоляльности слюны, затрагивая, по-видимому, процессы транспорта жидкости и минеральных осмолитов в ротовую полость человека и ослабляет барьерные свойства эпителия, выстилающего полость рта.

Дополняя рассуждения по поводу динамики понижения осмоляльности слюны при физиологическом течении беременности, уместно заметить, что параллельно с ростом объема внеклеточной жидкости организма в материнском организме происходит ретенция минеральных веществ, необходимых для нормального развития плода. С позиции таких рассуждений вполне логично предположить, что уменьшение концентрации кальция в слюне беременных также в значительной мере обусловлено особенностями состояния системных механизмов минерального обмена при беременности [17,32].

Комментируя динамику показателей концентрации нитритов в слюне испытуемых, заметим, что уровень нитрит-анионов в ротовой жидкости, в основном, определяется темпами синтеза молекулы оксида азота, впоследствии окисляющейся до нитритов [33]. Нитриты слюны выполняют важную функцию в обменных процессах в тканях полости рта, поэтому протекающие в полости рта процессы окисления нитритов до физиологически неактивной формы нитратов, так же, как и восстановление нитритов до молекулы оксида азота, контролируются достаточно жестко [34]. По мнению некоторых авторов, процессы ресинтеза NO из нитритов, наряду с аргинин-зависимым путем образования оксида азота, необходимо рассматривать как единый биохимический цикл молекулы оксида азота в организме [35]. По данным литературы, в полости рта человека основным источником синтеза NO, вероятнее всего, являются эндогенные

нитриты [36,37]. При этом допустимые уровни экзогенных нитритов, поступающих в организм с пищей и водой, скорее всего не оказывают существенного влияния на содержание нитритов во внеклеточной жидкости организма и слюне благодаря высоким темпам ренального клиренса данных соединений [36,38]. Анализируя опубликованные данные об участии цикла оксида азота в процессах образования слюны, отметим, что специфическая блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота на уровне нервных центров, регулирующих механизмы образования слюны [6] и в слюнных железах [39] способствует увеличению скорости саливации. Следовательно, суммируя вышеизложенные факты, можно выдвинуть предположение о том, что резкий прирост концентрации нитритов в слюне после полоскания ротовой полости солевым раствором свидетельствует о стимуляции локальной продукции NO, предотвращающей избыточную функциональную активность транспортных систем паренхимы слюнных желез, управляющих трансэпителиальным переносом жидкости и ОАВ в полость рта.

Заметим также, что в литературе имеются сведения о том, что содержащиеся в слюне нитриты могут подавлять рост патогенной микрофлоры полости рта и дистально расположенных отделов пищеварительной системы, выполняя тем самым защитную функцию [40,41]. Кроме того, резкий прирост концентрации нитритов в слюне рассматривается некоторыми авторами как маркер интенсивности воспалительных процессов [38]. Высказывается мнение, что вызванная воспалительным процессом стимуляция продукции в полости рта нитритов, помимо усиления антимикробных свойств слюны, может сопровождаться повреждением протеинов слюны [34]. Поскольку, во-первых, тиоловые группировки белков слюны являются наиболее уязвимой мишенью для неблагоприятного воздействия нитритов [34,36]. Во-вторых, высокие концентрации нитритов в слюне, угнетая активность пероксидазы слюны, снижают темпы инактивации H_2O_2 , усиливая деструкцию протеинов перекисью водорода [34]. Действительно, анализ образцов слюны больных с хроническим пародонтитом, с одной стороны, указывает на интенсификацию деструкции белков слюны на фоне активно протекающего воспалительного процесса, а с другой стороны, на положительную корреляцию между значениями активности антиоксидантной системы защиты слюны и величиной концентрации нативных молекул альбумина в слюне [19]. Возвращаясь к результатам собственных исследований, подчеркнем, что в группе беременных с пародонтитом выявлены максимальные уровни в

слюне нитритов и молекул средней массы. Между тем, по данным клинических исследований, содержание молекул средней массы в биологических жидкостях человека может отражать динамику интенсивности распада протеинов [24]. К тому же, расчеты коэффициентов линейной корреляции значений концентрации нитритов в слюне и величины экстинкции молекул средней массы, регистрируемых на длине волны $\lambda=254$ нм в пробах слюны беременных с пародонтитом, указывают на наличие тесной положительной взаимосвязи показателей ($r=+0,689$, $p<0,01$). Сопоставление динамики нитритов в образцах слюны обследованных групп беременных демонстрирует снижение, в сравнении с небеременными женщинами, уровня нитрит-анионов в условиях физиологического течения беременности, в отличие от группы женщин с признаками патологии беременности. Наряду с этим, в слюне беременных с пародонтитом выявлено резкое увеличение нитритов. Такие наблюдения позволяют предположить, что нитриты являются необходимыми для организма соединениями, потребность в которых возрастает при беременности. По нашему мнению, связанная с беременностью необходимость сокращения доли аминокислоты L-аргинина (важного пластического материала) в процессах синтеза NO может, в качестве адаптивной меры, приводить к усилению роли нитрит-редуктазного звена цикла оксида азота в материнском организме. Следовательно, отсутствие при патологическом течении беременности характерной тенденции к уменьшению уровня в слюне нитритов и ОАВ можно расценивать, как одно из проявлений сдвигов системного контроля процессов обратного всасывания веществ во внеклеточную жидкость организма. В пользу правомерности таких рассуждений свидетельствуют данные исследований о том, что основная часть эндогенных нитритов, образующихся в полости рта, не выводится из организма, циркулируя между внеклеточной жидкостью организма и просветом пищеварительного тракта, участвуя в регуляции функциональной активности дистально расположенных отделов пищеварительной системы [36,37,38]. Физиологическое и патофизиологическое значение такого механизма требует более глубокого изучения, тем не менее, оценивая с таких позиций феномен резкого прироста концентрации нитритов в слюне беременных с пародонтитом, уместно поставить вопрос о том, насколько сопряжена локальная (в пределах полости рта) стимуляция образования нитритов с целым рядом негативных эффектов, индуцируемых медиаторами воспаления пародонта во время беременности [12].

По нашему мнению, в качестве одного из перспективных направлений исследований, позволяющих приблизиться к решению очерченной проблемы, может быть выбрано изучение динамики стероидных гормонов в слюне беременных с пародонтитом. Такое заключение базируется на данных литературы о том, что физиологическое течение беременности сопровождается усилением продукции эстриола, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и других стероидных гормонов, синтезируемых фето-плацентарным комплексом и надпочечниками материнского организма [48]. Усиление во время беременности продукции указанных гормонов большинство авторов рассматривают в качестве одного из главных факторов, создающих необходимые условия для адаптации женского организма [31,42,43,44]. Кроме того, сообщается о том, что эстрогены [45] и ДГЭА [46,47] обладают отчетливым цитопротекторным эффектом, снижают повреждающее действие медиаторов воспаления на ткани и стимулируют защитные реакции организма. Не менее существенна, на наш взгляд, важная роль эстрогенов в регуляции обменных и репаративных процессов эпителия, выстилающего полость рта человека [49]. Кроме того, клинические наблюдения указывают, что ДГЭА может участвовать в защитных и репаративных процессах пародонта при пародонтите [46].

Эстриол – основной эстроген беременности, был выбран в качестве маркера физиологического течения беременности. ДГЭА – один из кортикостероидов, играющий во время беременности ключевую роль в биосинтезе эстрогенов фето-плацентарным комплексом [50], о чем свидетельствует высокая интенсивность его поглощения синцитиотрофобластами [51]. По мнению ряда авторов, ДГЭА во время беременности не только выполняет роль важного субстрата для биосинтеза эстрогенов, но и обладает собственными регуляторными эффектами, необходимыми для благополучного вынашивания плода [51,52].

Проведенный анализ показал, что в образцах слюны контрольной группы беременных имеет место отчетливое увеличение концентрации эстриола в сравнении с небеременными на фоне повышения концентрации ДГЭА. Вместе с тем, пародонтит вызывает умеренное понижение концентрации эстриола в слюне в сравнении с контрольной группой беременных, в то время, как содержание ДГЭА в слюне беременных с пародонтитом увеличивается. По данным литературы ДГЭА – универсальный предшественник половых гормонов, как мужских, так и женских [53]. Следовательно, усиление синтеза и секреции ДГЭА во время бере-

менности, на фоне снижения клиренса половых гормонов, в том числе и андрогенов [54], допустимо рассматривать в качестве основных причин роста концентрации тестостерона в слюне беременных. Результаты современных исследований показывают, что ДГЭА является не только субстратом синтеза половых гормонов, но и обладает собственными регуляторными эффектами [55,56]. Доказано, что ДГЭА участвует в регуляции энергетического обмена [57], контролирует активность гипоталамо-гипофизарного звена управления эндокринным статусом организма [56] и выработку атриального натрийуретического пептида – одного из основных гуморальных регуляторов волемического гомеостаза [58]. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* установлено, что ДГЭА может модулировать мощность процессов синтеза оксида азота эндотелием кровеносных сосудов [59] и процессы ангиогенеза [60]. В настоящее время выяснено, что ДГЭА, синтезируемый сетчатой зоной коркового вещества надпочечников и, в период беременности, фето-плацентарным комплексом, под влиянием сульфотрансфераз превращается в ДГЭА-сульфат – основную транспортную форму гормона, с последующей его обратной конверсией сульфатазами в тканях-мишенях [55,61]. Сообщается, что интенсивность поглощения клетками молекулы ДГЭА-сульфата регулируется специфическими белками – переносчиками органических анионов и зависит от величин градиента натрия и pH, а также от уровня активности натрий/калиевой АТФазы [51]. ДГЭА обладает способностью подавлять патогенетические механизмы, индуцируемые медиаторами воспалительных процессов [53]. Выявлено, что провоспалительные цитокины угнетают активность сульфотрансфераз и снижают темпы их биосинтеза [55]. В настоящее время пути метаболизма стероидных гормонов в тканях полости рта изучены недостаточно. Поэтому мы не ставили перед собой задачу сравнительного анализа уровней исследуемых гормонов в плазме крови и слюне беременных, поскольку их метаболизм в тканях, включая органы полости рта, может характеризоваться определенной регионарной спецификой. Механизмы, индуцирующие повышение концентрации ДГЭА-сульфата в образцах слюны беременных с пародонтитом, на наш взгляд, могут быть предметом более глубокого, самостоятельного исследования. Кроме того, обращает на себя внимание увеличение содержания гормона в слюне беременных с пародонтитом под влиянием солевого раствора. Возможно, увеличение концентрации хлорида натрия в ротовой жидкости во время полоскания полости рта солевым раствором оказывает влияние

на интенсивность натрий-зависимого транспорта гормона в полость рта. Непрямым подтверждением такого предположения является уменьшение концентрации ОАВ в слюне после полоскания полости рта солевым раствором. Учитывая противовоспалительное [53] и антиоксидантное [47] действие ДГЭА можно предположить, что более высокие уровни гормона в образцах слюны, собранных в группе беременных с пародонтитом до и после полоскания полости рта солевым раствором, отражают защитную реакцию организма в ответ на воспаление тканей пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что слюна является гипосмотической жидкостью, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия, в группе практически здоровых небеременных женщин, приводит к снижению осмоляльности слюны.

2. Физиологическое течение беременности сопровождается снижением содержания в слюне осмотически активных веществ, нитритов и общего кальция, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне.

3. Показано, что при патологическом течении беременности не происходит характерного для физиологически протекающей беременности понижения величины содержания в слюне осмотически активных веществ и нитритов.

4. В слюне беременных с пародонтитом регистрируется максимально высокое содержание нитритов и молекул средней массы, а также устойчивое повышение осмоляльности слюны в сравнении со здоровыми беременными.

5. Установлено, что течение пародонтита на фоне беременности характеризуется более высоким уровнем в слюне ДГЭА-сульфата и снижением эстриола в сравнении с контрольной группой беременных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тарасенко ЛМ, Суханова ГА, Мищенко ВП, Непорада КС. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Изд-во НТЛ, Томск, 2002; 124
2. Nejsum LN, Kwon T-H, Jensen UB et al. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *PNAS* 2002;99(1):511-516
3. Запорожан ВН, Гоженко АИ, Доломатов СИ, Якименко ЛВ, Москаленко ТЯ, Амбросийчук ЕВ, Доломатова ЕА. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и патологическом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки. *Нефрология* 2002;6(1):71-74
4. Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A et al. Aquaporins in the digestive system. *Med Electron Microsc* 2004;37(2):71-80
5. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva

flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol* 2004;49(2):149-154

6. Saad WA, Gutierrez LI, Guarda IF et al. Nitric oxide of the supraoptic nucleus influences the salivary secretion, sodium renal excretion, urinary volume and arterial blood pressure induced by pilocarpine. *Life Sci* 2004;74(13):1593-1603

7. Ryu OH, Choi SJ, Linares AM et al. Gingival epithelial cell expression of macrophage inflammatory protein-1alpha induced by interleukin-1beta and lipopolysaccharide. *J Periodontol* 2007;78(8):1627-1634

8. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:411-428

9. Hugoson A, Koch G, Gothberg C et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jonkoping, Sweden during 30 years (1973-2003). I. Review of findings on dental care habits and knowledge of oral health. *Swed Dent J* 2005;29(4):125-138

10. Jacobs DR, Crow RS, Part V. Molecular and Protein Markers of Disease Subclinical Cardiovascular Disease Markers Applicable to Studies of Oral Health Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1098:269-287

11. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Paradigm of Periodontal Infections. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:251-264

12. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP et al. Progressive Periodontal Disease and Risk of Very Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 2006;107:29-36

13. Lopez ME, Colloca ME, Paez RG et al. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz Dent J* 2003;14(1):26-31

14. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(1):28-46

15. Koh D, Chua LH, Yang Y et al. Can salivary lead be used for biological monitoring of lead exposed individuals? *Occup Environ Med* 2003;60(9):696-698

16. Ghafouri B, Tagesson C, Lindahl M. Mapping of proteins in human saliva using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics* 2003;3(6):1003-1015

17. McGehee JW, Johnson RB. Biomarkers of bone turnover can be assayed from human saliva. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):196-200

18. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004;343(1-2):1-16

19. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science* 2003;105:167-172

20. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol* 2003;30(4):701-733

21. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1994 (6):19-20

22. Запорожан ВН, Доломатов СИ. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2007;70(1):34-39

23. Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*. Медицина, М., 1987; 368

24. Гаврилов ВБ, Бидула ММ, Фурманчук ДА, Конев СВ, Алейникова ОВ. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1999(2):13-17

25. Ma T, Song Y, Gillespie A et al. Defective Secretion of Saliva in Transgenic Mice Lacking Aquaporin-5 Water Channels. *J Biol Chem* 1999;274(29):20071-20074

26. Evans RL, Park K, Turner RJ, Watson GE, Nguyen H et al. Severe Impairment of Salivation in Na⁺/K⁺/2Cl Cotransporter (NKCC1)-deficient Mice. *J Biol Chem* 2000;275(35):26720-26726

27. Hoffert JD, Leitch V, Agre P, King LS. Hypertonic Induction of Aquaporin-5 Expression through an ERK-dependent Pathway. *J Biol Chem* 2000;275(12):9070-9077
28. Kim YJ, An JM, Shin DM et al. Staurosporine Mobilizes Ca^{2+} from Secretory Granules by Inhibiting Protein Kinase C in Rat Submandibular Acinar Cells. *J Dent Res* 2002;81(11):788-793
29. Kurihara K, Nakanishi N, Amano O et al. Specific expression of an A-kinase anchoring protein subtype, AKAP-150, and specific regulatory mechanism for Na^{+} , K^{+} -ATPase via protein kinase A in the parotid gland among the three major salivary glands of the rat. *Biochem Pharmacol* 2003;66(2):239-250
30. Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49(7):507-513
31. Davison JM, Lindheimer MD. Volume homeostasis and osmoregulation in human pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989;3(2):451-472
32. Sewon L, Laine M, Karjalainen S et al. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. *Arch Oral Biol* 2004;49(5):355-358
33. Lauer Th, Preik M, Rassaf T et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *PNAS* 2001;98(22):12814-12819
34. Takahama U, Yamamoto A, Hirota S, Oniki T. Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction. *J Agric Food Chem* 2003;51(20):6014-6020
35. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Каюшин ЛП. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопросы медицинской химии* 1994;40(6):31-35
36. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2004;37(3):395-400
37. Palmerini CA, Palombari R, Perito S, Arienti G. NO synthesis in human saliva. *Free Radic Res* 2003;37(1):29-31
38. Mensinga TT, Speijers GJ, Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev* 2003;22(1):41-51
39. Takeda I, Kizu Y, Yoshitaka O, Saito I, Yamane GY. Possible role of nitric oxide in radiation-induced salivary gland dysfunction. *Radiat Res* 2003;159(4):465-470
40. Dougall HT, Smith L, Duncan C, Benjamin N. The effect of amoxycillin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(4):460-462
41. McKnight GM, Smith LM, Drummond RS et al. Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nitrate in humans. *Gut* 1997;40(2):211-214
42. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol Induces Discordant Angiotensin and Blood Pressure Responses to Orthostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Hypertension* 2005;45(3):399-405
43. Owonikoko TK, Fabucci ME, Brown PR et al. In Vivo Investigation of Estrogen Regulation of Adrenal and Renal Angiotensin (AT1) Receptor Expression by PET. *J Nucl Med* 2004;45(1):94-100
44. Wu Z, Maric C, Roesch DM et al. Estrogen Regulates Adrenal Angiotensin AT1 Receptors by Modulating AT1 Receptor Translation. *Endocrinology* 2003;144(7):3251-3261
45. Simoncini T, Genazzani AR, De Caterina R. Towards a molecular understanding of the atheroprotective effects of estrogens: a review of estrogen effects on endothelial activation. *Ital Heart J* 2000;1(2):104-107
46. Ishisaka A, Ansai T, Soh I et al. Association of Salivary Levels of Cortisol and Dehydroepiandrosterone With Periodontitis in Older Japanese Adults. *J Periodontol* 2007;78(9):1767-1773
47. Ripp SL, Falkner KC, Pendleton ML et al. Regulation of CYP2C11 by Dehydroepiandrosterone and Peroxisome Proliferators: Identification of the Negative Regulatory Region of the Gene. *Mol Pharmacol* 2003;64:113-122
48. Peter M, Dorr HG, Sippell W.G. Changes in the concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate and estriol in maternal plasma during pregnancy: a longitudinal study in healthy women throughout gestation and at term. *Horm Res* 1994;42(6):278-281
49. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol* 2004;180(1):55-62
50. Barker EV, Hume R, Hallas A, Coughtrie WH. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the developing human fetus: quantitative biochemical and immunological characterization of the hepatic, renal, and adrenal enzymes. *Endocrinology* 1994;134(2):982-989
51. Zhou F, Tanaka K, Soares MJ, You G. Characterization of an organic anion transport system in a placental cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1103-E1109
52. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL et al. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327-348
53. Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M et al. Dehydroepiandrosterone-Sulfate Inhibits Nuclear Factor-B-Dependent Transcription in Hepatocytes, Possibly through Antioxidant Effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3449-3454
54. Kerlan V, Nahoul K, Le Martelot MT, Bercovici JP. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstenediol glucuronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(2):263-267
55. Reed MJ, Purohit A, Woo LW et al. Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition. *Endocrine Reviews* 2005;26(2):171-202
56. Young J, Couzinet B, Nahoul K et al. Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2578-2585
57. Sandoval DA, Ping L, Neill RA et al. The effects of dehydroepiandrosterone sulfate on counterregulatory responses during repeated hypoglycemia in conscious normal rats. *Diabetes* 2004;53(3):679-686
58. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M et al. The Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Are Decreased in Patients with Chronic Heart Failure in Proportion to the Severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1834-1840
59. Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al. Dehydroepiandrosterone Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis Via Direct Genomic and Nongenomic Mechanisms. *Endocrinology* 2003;144(8):3449-3455
60. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone Activates Endothelial Cell Nitric-oxide Synthase by a Specific Plasma Membrane Receptor Coupled to $\text{Ga}_{1,2,3}$. *J Biol Chem* 2002;277(24):21379-21388
61. Strott ChA. Sulfonation and Molecular Action. *Endocrine Reviews* 2002;23(5):703-732

Поступила в редакцию 24.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.