

© Коллектив авторов, 2020

УДК 615-092

Тиньков А.А.<sup>1,2</sup>, Айсувакова О.П.<sup>1,2,3</sup>, Скальная М.Г.<sup>2,3</sup>, Карганов М.Ю.<sup>4</sup>, Chang S.J.-S.<sup>5</sup>, Скальный А.В.<sup>2,3,5</sup>

## Определение изменений уровня кобальта, меди, марганца и железа в сыворотке крови, волосах и моче при ожирении и сопутствующей артериальной гипертензии методом ICP-MS

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова»,

150003, г. Ярославль, Россия, ул. Советская, д. 14;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России,

119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

<sup>5</sup>Тайбейский медицинский университет,

Тайбей 110, Тайвань Wuxing St., 250

**Введение.** Нарушения металлолигандного гомеостаза патогенетически связаны с развитием ожирения. Несмотря на то, что обмен железа при ожирении изучен достаточно детально, данные касающиеся обмена других металлов недостаточны. **Цель исследования** – изучение содержания кобальта, железа, меди и марганца в сыворотке крови, моче и волосах пациентов с ожирением в зависимости от наличия у них артериальной гипертензии. **Методика.** Обследованы 395 лиц обоего пола: 196 с ожирением и 199 с нормальной массой тела. На основании данных амбулаторных карт среди обследуемых пациентов с ожирением артериальная гипертензия была диагностирована у 43%, атеросклероз у 9% и нарушение толерантности к глюкозе и/или сахарный диабет 2 типа – 11%. Анализ содержания кобальта (Co), железа (Fe), меди (Cu) и марганца (Mn) в волосах, сыворотке крови и моче проводили с использованием масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой NexION 300D (PerkinElmer Inc., США) оснащенного ESI SC-2 DX4 autosampler (Elemental Scientific Inc., США). Калибровка ICP-DRC-MS системы проводилась с использованием растворов металлов, приготовленных на основе Universal Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., США). Внутренняя стандартизация проводилась с использованием растворов иттрия и родия 10 мг/л Pure Single-Element Standard (PerkinElmer Inc., США). Контроль качества проводился с использованием референтных образцов волос (GBW09101, SINR, Китай), сыворотки и мочи (ClinChek Plasma/Urine Control, Recipe, Германия). **Результаты.** Установлено, что в сыворотке крови пациентов с ожирением концентрация Co и Fe снижалась статистически значимо на 32% и 12% соответственно. Уровень Cu и Mn превышал соответствующие контрольные значения на 12% и 4%. Содержание Co, Cu и Mn в волосах обследуемых пациентов с ожирением было ниже контроля на 16%, 8% и 20%, соответственно. Отмечалось статистически значимое увеличение содержания железа в волосах на 55% по сравнению с контролем. Концентрация Co и Fe в моче пациентов с ожирением была соответственно ниже на 34% и выше на 25% относительно контрольных значений. При этом у пациентов с ожирением и гипертензией обнаруживалось статистически значимое повышение концентрации меди в сыворотке крови (на 9%), кобальта в моче (на 69%), а также содержания марганца в волосах (на 69%) по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с ожирением без гипертензии. **Заключение.** Можно предположить, что дисбаланс металлов в организме вносит вклад в формирование ожирение-ассоциированных патологий, в том числе в развитие артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** ожирение; кобальт; железо; марганец; метаболический синдром.

**Для цитирования:** Тиньков А.А., Айсувакова О.П., Скальная М.Г., Карганов М.Ю., Chang S.J.-S., Скальный А.В. Определение изменений уровня кобальта, меди, марганца и железа в сыворотке крови, волосах и моче при ожирении и сопутствующей артериальной гипертензии методом ICP-MS. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 89-95.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.89-95

**Для корреспонденции:** Тиньков Алексей Алексеевич, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание ЯргУ, работа № 0856-2020-0008

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Тиньков А.А., Скальная М.Г., Скальный А.В.; сбор и обработка материала – Тиньков А.А., Скальная М.Г., Айсувакова О.П., Карганов М.Ю.; статистическая обработка – Тиньков А.А., Айсувакова О.П., Chang S.J.-S.; написание текста – Тиньков А.А., Айсувакова О.П.; редактирование – Скальная М.Г., Карганов М.Ю., Скальный А.В.

Поступила 24.02.2020  
Принята к печати 20.04.2020  
Опубликована 28.05.2020

Tinkov A.A.<sup>1,2,3</sup>, Ajsuvakova O.P.<sup>1,2,3</sup>, Skalnaya M.G.<sup>2,3</sup>, Karganov M.Yu.<sup>4</sup>, Chang S.J.-S.<sup>5</sup>, Skalny A.V.<sup>1,2,3</sup>

## Measuring changes in serum, hair and urinary levels of cobalt, copper, manganese, and iron in obesity and hypertension using the ICP-MS technique

<sup>1</sup>P.G. Demidov Yaroslavl State University, Sovetskaya Str. 14, Yaroslavl 150003;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Str. 6, Moscow 117198;

<sup>4</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315;

<sup>5</sup>Taipei Medical University, Wuxing Str. 250, Taipei 110, Taiwan

**Background.** Disorders of the metal-ligand homeostasis are pathogenetically associated with obesity. Although impaired iron metabolism in obesity is relatively well studied information about other essential metals is insufficient. **Objective.** The objective of the study was to assess serum, urine, and hair levels of cobalt, iron, copper, and manganese in obese subjects in relation to the presence of hypertension. **Methods.** 396 adults with obesity ( $n = 196$ ) and normal weight ( $n = 199$ ) were examined. Based on clinical records of the patients with obesity, 43% of them had arterial hypertension, 9% had atherosclerosis, and 11% had impaired glucose tolerance and/or type 2 diabetes mellitus. Measurements of hair, serum, and urinary levels of cobalt (Co), iron (Fe), copper (Cu) and manganese (Mn) were performed using a NexlOD 300D inductively-coupled plasma mass-spectrometer (PerkinElmer Inc., USA) equipped with an ESI SC-2 DX4 autosampler (Elemental Scientific Inc., USA). The ICP-DRC-MS system was calibrated with metal solutions prepared with a Universal Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., USA). Pure Single-Element Standard yttrium and rhodium solutions (10 mg/l) (PerkinElmer Inc., USA) were used as internal standards. Reference samples of hair (GBW09101, SINR, China), serum, and urine (ClinChek Plasma/Urine Control, Recipe, Germany) were used for quality control. **Results.** Serum levels of Co and Fe were statistically significantly 32% and 12%, respectively, lower in obese patients than in normal-weight controls. Serum concentrations of Cu and Mn in obese patients exceeded the control values by 12% and 4%, respectively. Hair contents of Co, Cu, and Mn in obese subjects were 16%, 8%, and 20%, respectively, lower as compared to the respective control values. Hair Fe in obesity was 55% elevated compared to normal-weight values. Urinary Co and Fe in obese subjects were 34% lower and 25% higher, respectively, than in healthy controls. At the same time, patients with obesity and hypertension had elevated serum Cu, urinary Co, and hair Mn compared to obese normotensive subjects. **Conclusion.** The impaired metal homeostasis may contribute to the development of obesity-associated disorders including hypertension.

**Keywords:** obesity; cobalt; iron; manganese; metabolic syndrome.

**For citation:** Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Karganov M.Yu., Chang S.J.-S., Skalny A.V. Measuring changes in serum, hair and urinary levels of cobalt, copper, manganese, and iron in obesity and hypertension using the ICP-MS technique. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 89-95. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.02.89-95

**For correspondence:** Tinkov Alexey Alexeyevich, researcher, PhD, MD, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, Yaroslavl State University, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

**Acknowledgments.** The study was performed with support of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Project № 0856-2020-0008.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution:** the concept and design of the study – Tinkov A.A.; Skalnaya M.G., Skalny A.V.; collection and processing of material – Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Ajsuvakova O.P., Karganov M.Yu.; statistical processing – Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Chang S.J.-S.; writing a text – Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P.; editing – Skalnaya M.G., Karganov M.Yu., Skalny A.V.

### Information about the authors:

Tinkov A.A., <http://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Ajsuvakova O.P., <http://orcid.org/0000-0003-4707-9353>

Skalnaya M.G., <http://orcid.org/0000-0003-1099-2560>

Karganov M.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-5862-8090>

Chang S.J.-S., <http://orcid.org/0000-0001-8608-9349>

Skalny A.V., <http://orcid.org/0000-0002-4185-6783>

Received 24.02.2020

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

## Введение

Распространенность ожирения существенно возросла в течение последних десятилетий. В частности, около 2 млрд человек имеют избыточную массу тела, причем примерно треть из них страдает от ожирения [1]. Затрагивая множество органов и систем, ожирение связано с широким спектром метаболических нарушений, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, репродуктивной дисфункцией, а также рядом форм рака [2].

Эссенциальные металлы играют существенную роль в функционировании организма вследствие их каталитической, сигнальной или структурной роли [3]. При этом ожирение также сопровождается нарушением обмена эссенциальных металлов, наиболее изученным из которых является железо. В частности, при ожирении отмечается картина, сходная с анемией воспаления, обусловленная продукцией гепсидина, оказывающего тормозное влияние на экспрессию белков транспортеров железа ферропортина и дивалентного металлтранспортина (DMT1) [4]. Учитывая роль DMT1 в транспорте других эссенциальных двухвалентных металлов [5], ожирение также может быть связано с нарушением их транспорта. Однако данные относительно участия таких металлов как медь [6], кобальт [7], марганец [8] при ожирении весьма противоречивы, что может быть, по крайней мере, частично обусловлено различиями в используемых маркерах.

В то же время, состояние обмена эссенциальных металлов также может оказывать определенное модулирующее влияние на патогенез ожирения и ассоциированных с ним патологий [9]. Учитывая роль таких металлов как марганец или медь в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы [10], нарушение их обмена при ожирении может вносить определенный вклад в формирование сосудистой дисфункции, а также других ассоциированных с ожирением нарушений [11].

Цель исследования – изучение содержания кобальта, железа, меди и марганца в сыворотке крови, моче и волосах пациентов с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

## Методика

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, установленными в Хельсинкской декларации (1964 г.), и ее последними поправками (2013). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ярославского госу-

дарственного университета им. П.Г. Демидова. У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие на участие в эксперименте.

Обследовано 395 лиц обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет с ожирением (64 мужчины и 132 женщины) и нормальной массой тела (39 мужчин и 160 женщин). Последние составили контрольную группу. Ввиду вариативности пола и возраста в процессе анализа проводилась поправка на данные параметры методом ковариационного анализа (ANCOVA). Индекс массы тела (ИМТ) лиц с нормальной массой тела и ожирением составила  $22.5 \pm 1.4$  и  $33.3 \pm 3.3$  м<sup>2</sup>/кг ( $p < 0,001$ ), соответственно. На основании данных амбулаторных карт среди обследуемых пациентов с ожирением артериальная гипертензия была диагностирована у 43%, атеросклероз у 9% и нарушение толерантности к глюкозе и/или сахарный диабет 2 типа у 11%. Критериями исключения являлись курение, алкоголизм, вегетарианство, профессиональное воздействие металлов, проживание вблизи источника промышленных выбросов, применение витаминно-минеральных добавок, наличие металлических имплантов, а также наличие сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе.

Образцы волос брали на исследование в день обследования с последующим обезжиривали ацетоном и промывали бидистиллированной водой. Высушенные образцы подвергали микроволновому разложению в присутствии концентрированной HNO<sub>3</sub> в системе Berghof SW-4 DAP-40 (Berghof Products & Instruments, Eningen, Германия). Кровь из локтевой вены брали утром натощак. Сыворотку получали центрифугированием крови в течение 10 мин при 1800 об/мин. Для анализа мочи использовали среднюю утреннюю порцию. Пробоподготовку образцов сыворотки крови и мочи к анализу проводили путем разведения подкисленным дилуэнтном (pH = 2.0, 1:15 v/v) содержащим 8% 1-бутанол, 0.8% Тритон X-100, 0.02% гидроксид тетраметиламмония, и 0.02% ЭДТА.

Анализ содержания кобальта (Co), железа (Fe), меди (Cu) и марганца (Mn) проводился с использованием масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой NexION 300D (PerkinElmer Inc., USA) оснащенный ESI SC-2 DX4 autosampler (Elemental Scientific Inc., США). Калибровку ICP-DRC-MS системы осуществляли с использованием растворов металлов, приготовленных на основе Universal Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., USA). Внутреннюю стандартизацию проводили с использованием растворов иттрия и родия 10 мг/л Pure Single-Element Standard (PerkinElmer Inc., США). Контроль качества осуществлялся с использованием референтных образцов волос

(GBW09101, SINR, Китай), сыворотки и мочи (ClinChek Plasma/Urine Control, Recipe, Германия).

Статистический анализ проводили на платформе Statistica 10.0 (Statsoft, США). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сравнительный анализ проводили после логарифмирования данных с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) с поправкой Bonferroni. Множественная регрессия использована для оценки взаимосвязи между уровнем металлов (независимые предикторы) и величиной ИМТ (зависимая переменная). Результаты тестов считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Полученные результаты представлены в **табл. 1**. Установлено, что концентрация кобальта и железа в сыворотке крови пациентов с ожирением статистически значимо снижалась на 32% и 12%, соответственно. Уровень меди и марганца напротив, превышал соответствующие контрольные величины на 12% и 4%. Принципиально другие изменения обнаружены при изучении содержания металлов в образцах волос. В частности, уровень Co, Cu и Mn в образцах волос пациентов с ожирением был ниже контрольных значений на 16%, 8% и 20% с тенденцией к уровню статистической значимости. Единственным статистически

значимым изменением в образцах волос пациентов с ожирением оказалось увеличение на 55% содержания железа по сравнению с соответствующими показателями лиц с нормальной массой тела. Интенсивность экскреции металлов с мочой представлена в **табл. 1**. Концентрация кобальта в моче пациентов с ожирением была ниже контрольных значений на 34%, тогда как экскреция железа, напротив, выше на 35%. Отмечалось также тенденция к увеличению уровня меди в моче пациентов на 12%.

Учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ожирением, была проведена дополнительная градация в соответствии с наличием данного заболевания (**табл. 2**). Установлено, что для пациентов с ожирением и гипертензией характерно статистически значимое повышение концентрации меди в сыворотке крови, кобальта в моче, а также содержания марганца в образцах волос на 9%, 69% и 69% соответственно по сравнению с показателями пациентов с ожирением без гипертензии. Статистически значимые нарушения ряда изучаемых показателей были отмечены лишь в группе пациентов с гипертензией по сравнению с контрольными значениями. Так, концентрация меди и марганца в сыворотке крови пациентов с ожирением и гипертензией была статистически значимо выше контрольных значений на 17% и 4%, соответственно. В то же время, в группе пациентов с

Таблица 1

#### Уровень металлов в сыворотке (С), моче (М) и волосах (В) пациентов с ожирением и контрольных обследуемых

Показатель	Контроль (n = 199)	Ожирение (n = 196)	p
Co-С, нг/мл	0,64 (0,57–0,82)	0,49 (0,42–0,61)	< 0,001
Cu-С, мкг/мл	1,10 (0,98–1,26)	1,24 (1,05–1,38)	< 0,001
Fe-С, мкг/мл	1,53 (1,09–1,87)	1,35 (1,06–1,68)	0,024
Mn-С, нг/мл	1,97 (1,67–2,29)	2,03 (1,75–2,41)	0,010
Co-В, мкг/г	0,01 (0,01–0,02)	0,01 (0,01–0,02)	0,074
Cu-В, мкг/г	12,87 (10,39–16,93)	11,82 (10,01–16,73)	0,061
Fe-В, мкг/г	9,07 (6,72–13,89)	14,05 (8,99–20,89)	< 0,001
Mn-В, мкг/г	0,45 (0,24–0,80)	0,36 (0,19–0,66)	0,074
Co-М, нг/мл	1,01 (0,65–1,46)	0,66 (0,44–1,04)	0,002
Cu-М, мкг/мл	0,01 (0,01–0,01)	0,01 (0,01–0,02)	0,094
Fe-М, мкг/мл	0,02 (0,01–0,03)	0,03 (0,01–0,06)	0,014
Mn-М, нг/мл	0,84 (0,61–1,17)	0,95 (0,63–1,12)	0,933

Данные представлены в виде медианы и соответствующей величины межквартильного размаха (IQR); \* – статистическая значимость отличий при  $p < 0,05$  (One-way ANOVA Bonferroni post-hoc).



ожирением, но нормальным артериальным давлением значимых различий показателей выявлено не было. Концентрация кобальта в моче пациентов с ожирением характеризовалась статистически значимым снижением относительно контроля только в группе обследуемых с нормотонзией, составляя 39%. В то же время, концентрация кобальта в сыворотке крови пациентов с ожирением была ниже контрольных значений вне зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертонии.

Множественный регрессионный анализ показал, что отрицательными предикторами ИМТ являлись сывороточная концентрация кобальта ( $\beta = -0,225$ ;  $p < 0,001$ ) и железа ( $\beta = -0,156$ ;  $p < 0,001$ ), а также уровень кобальта в моче ( $\beta = -0,096$ ;  $p = 0,037$ ). В то же время уровень меди ( $\beta = 0,102$ ;  $p = 0,024$ ) и марганца ( $\beta = 0,139$ ;  $p = 0,001$ ) в сыворотке, а также содержание

железа в волосах ( $0,151$ ;  $p = 0,001$ ) были положительно ассоциированы с ИМТ. Модель также включала поправки на наличие гипертонии ( $\beta = 0,380$ ;  $p < 0,001$ ), атеросклероза ( $\beta = -0,011$ ;  $p = 0,804$ ), и нарушенной толерантности к глюкозе ( $\beta = 0,120$ ;  $p = 0,005$ ). При этом регрессионная модель обуславливала до 41% вариабельности ИМТ.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между ожирением и нарушением обмена металлов. При этом уровни железа и кобальта характеризуются выраженной тенденцией к снижению в сыворотке крови, на фоне аккумуляции меди и марганца в организме.

Полученные результаты о значимом снижении сывороточной концентрации железа согласуются с данными литературы. Результаты проведенного метаанализа свидетельствуют, что для пациентов с ожирением характерно статистически значимое снижение сывороточного железа и процента насыщения трансферрина наряду с увеличением риска развития дефицита железа [12]. В качестве потенциального механизма развития данных нарушений рассматривается индуцированное ожирением повышение экспрессии гепсидина [13], обладающего ингибирующим влиянием в отношении ферропортина и DMT-1, что способствует торможению всасывания железа и его секвестрации [4].

Полученные данные также свидетельствуют о недостатке кобальта в организме при ожирении. Shao et al. (2017) выявили статистически значимую обратную взаимосвязь между концентрацией кобальта в моче и ИМТ у детей [14]. В то же время, непосредственные механизмы взаимосвязи между метаболизмом кобальта и ожирением не установлены. В частности, нами было продемонстрировано статистически значимое снижение содержания кобальта в жировой ткани животных с ожирением [15]. Kawakami и соавт. (2012) было продемонстрировано значимое снижение количества жировой ткани у животных, получающих кобальт (II), что было связано с повышением уровня лептина и адипонектина в циркуляции [16].

Выявленное увеличение содержания меди в организме при ожирении в целом согласуется с данными других авторов. В частности, выявлено значимое увеличение кумуляции меди в тканях, концентрации медь-содержащих белков, причем уровень меди в сыворотке значимо коррелировал с концентрацией лептина и инсулина [17]. Предполагается, что медь может быть задействована в патогенезе ожирения, модулируя процесс воспаления и развитие окислительного стресса [18], что согласуется с нашими данными о по-

Таблица 2

**Уровень металлов в сыворотке крови, волосах и моче пациентов с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертонии**

Металл	Нормотония	Гипертония	p
Со-С, нг/мл	0,48 (0,42–0,59)	0,54 (0,45–0,64)	0,526
Сu-С, мкг/мл	1,19 (1,02–1,34)	1,29 (1,15–1,42)	0,032
Fe-С, мкг/мл	1,37 (1,04–1,64)	1,33 (1,07–1,73)	1,000
Mn-С, нг/мл	2,01 (1,73–2,41)	2,04 (1,76–2,40)	1,000
Со-В, мкг/мл	0,01 (0,004–0,02)	0,01 (0,01–0,02)	0,627
Сu-В, мкг/мл	11,79 (9,73–17,20)	11,90 (10,18–16,36)	1,000
Fe-В, мкг/мл	13,94 (8,93–20,89)	14,39 (9,11–20,56)	1,000
Mn-В, мкг/мл	0,286 (0,19–0,51)	0,48 (0,26–0,79)	0,022
Со-М, нг/мл	0,62 (0,41–0,86)	1,04 (0,98–2,10)	0,008
Сu-М, мкг/мл	0,01 (0,01–0,02)	0,02 (0,01–0,02)	1,000
Fe-М, мкг/мл	0,03 (0,01–0,06)	0,04 (0,02–0,06)	1,000
Mn-М, нг/мл	0,94 (0,60–1,08)	1,08 (0,85–1,73)	0,483

Данные представлены в виде медианы и соответствующей величины межквартильного размаха (IQR); \* – статистическая значимость при  $p < 0,05$  (One-way ANOVA Bonferroni post-hoc). Единицы измерения см. табл.1.

тенцировании медью адипогенного эффекта высокожировой диеты [19]. Значительную роль также может играть взаимосвязь между содержанием меди и передачей сигнала инсулина [20].

Повышение сывороточной концентрации марганца при ожирении также было статистически значимо, что согласуется с данными о прямой взаимосвязи уровня марганца в сыворотке крови с ожирением [21]. Несмотря на то, что марганец, являясь кофактором Mn-SOD, может иметь определенный протективный эффект [8], избыток марганца может быть связан с развитием ожирения, его вкладом в системный окислительный стресс и воспаление [22].

Выявленная взаимосвязь между наличием артериальной гипертензии у пациентов с ожирением и содержанием металлов в индикаторных биосубстратах указывает на их потенциальную роль в нарушении регуляции сосудистого тонуса [23]. Одним из медь-зависимых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний является нарушение функционирования транспортеров и шаперонов меди, что приводит к повышению количества каталитически-активной меди [24]. На связь концентрации марганца в крови с величиной АД указывается также в исследованиях Концентрация марганца в крови была также связана с величиной АД в исследовании KNHANES 2008 [25], что может быть связано с модуляцией гомеостаза кальция, а также адренергических влияний.

### Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на нарушение металло-лигандного гомеостаза при ожирении. Несмотря на то, что развитие ожирения является в данном случае ведущим фактором, индуцирующим дисгомеостаз металлов посредством различных механизмов, предполагается, что дисбаланс металлов в организме может вносить определенный вклад в формирование ассоциированных с ожирением патологий, в том числе артериальной гипертензии.

### Литература

#### (п.п. 1-14; 16-25 см. References)

1. Тиньков, А.А., Гатиатулина, Е.Р., Попова, Е.В., Полякова, В.С., Скальная, А.А., Аглетдинов, Э.Ф. и др. Влияние адипогенной диеты в раннем возрасте на содержание микроэлементов в тканях крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60: 79-85.

### References

1. Seidell J.C., Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann. Nutr. and Metab.* 2015; 66: 7-12. <https://doi.org/10.1159/000375143>

2. Pozza C., Isidori A.M. What's Behind the Obesity Epidemic. In: LAghi A., Rengo M., eds. *Imaging in Bariatric Surgery*. Cham: Springer; 2018: 1-8. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-49299-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49299-5_1)
3. Skalnaya M.G., Skalny, A.V. *Essential trace elements in human health: a physician's view*. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018.
4. Nikonorov A.A., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Skalny A.V. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 30: 207-14. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.05.005>
5. Garrick M.D., Singleton S.T., Vargas, F., Kuo, H. C., Zhao, L., Knöpfel, M. et al. DMT1: which metals does it transport? *Biol. Res.* 2006; 39: 79-85. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602006000100009>
6. Gu K., Li X., Xiang W., Jiang X. The Relationship Between Serum Copper and Overweight/Obesity: a Meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01803-6>
7. Lee Y.A., Kim S.H., Kim H.N., Song S.W. Are There Differences in Hair Mineral Concentrations Between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Adults? *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 193: 311-8. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01714-6>
8. Li L., Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2018; 7580707. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>
9. Wiernsperger N., Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010; 2: 70. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-70>
10. Mohammadifard N., Humphries K.H., Gotay C., Mena-Sánchez G., Salas-Salvado J., Esmailzadeh A. et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019; 59: 1334-6. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1406332>
11. Suliburska J., Bogdański P., Papek-Musialik D., Krejpcio Z. Dietary intake and serum and hair concentrations of minerals and their relationship with serum lipids and glucose levels in hypertensive and obese patients with insulin resistance. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 139: 137-50. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8650-0>
12. Zhao L., Zhang X., Shen Y., Fang X., Wang Y., Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015; 16: 1081-93. <https://doi.org/10.1111/obr.12323>
13. Ganz T., Nemeth E. Hpcidin and disorders of iron metabolism. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 347-60. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>
14. Shao W., Liu Q., He X., Liu H., Gu A., Jiang Z. Association between level of urinary trace heavy metals and obesity among children aged 6–19 years: NHANES 1999–2011. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2017; 24: 11573-81. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8803-1>
15. Tinkov, A.A., Gatiatulina, E.R., Popova, E.V., Polyakova, V.S., Skalvaya, A.A., Agletdinov, E.F., et al. The impact of adipogenic diet on rats' tissue trace elements content. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2016; 60: 79-85.
16. Kawakami T., Hanao N., Nishiyama K., Kadota Y., Inoue M., Sato M. et al. Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 258: 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.004>
17. Yang H., Liu C.N., Wolf R.M., Ralle M., Dev S., Pierson H. et al. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics*. 2019; 11: 1363-71. <https://doi.org/10.1039/C9MT00148D>

18. Pereira T.C.B., Campos M.M., Bogo M.R. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. *J. Appl. Toxicol.* 2016; 36: 876-85. <https://doi.org/10.1002/jat.3303>
19. Tinkov A.A., Polyakova V.S., Nikonov A.A. Chronic administration of iron and copper potentiates adipogenic effect of high fat diet in Wistar rats. *Biometals.* 2013; 26: 447-63. <https://doi.org/10.1007/s10534-013-9630-6>
20. Yang H., Dhawan N., Ivy K., Kaplan J., Lutsenko S. Insulin signaling and copper homeostasis are functionally linked in 3T3-L1 adipocytes (992.2). *FASEB J.* 2014; 28: 992-2.
21. Fan Y., Zhang C., Bu J. Relationship between selected serum metallic elements and obesity in children and adolescent in the US. *Nutrients.* 2017; 9: 104. <https://doi.org/10.3390/nu9020104>
22. Farina M., Avila D.S., Da Rocha J.B.T., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem. Int.* 2013; 62: 575-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.006>
23. Carpenter W.E., Lam D., Toney G.M., Weintraub N.L., Qin Z. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 1. <https://doi.org/10.12659/MSM.883708>
24. Fukai T., Ushio-Fukai M., Kaplan J.H. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2018; 315: 186-201. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00132.2018>
25. Lee B.K., Kim Y. Relationship between blood manganese and blood pressure in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Environ. Res.* 2011; 111: 797-803. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.05.005>

**Сведения об авторах:**

**Тиньков Алексей Алексеевич**, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. биотехнологии и прикладной биоэлементологии ЯрГУ им. П.Г. Демидова; вед. науч. сотр., лаб. молекулярной диетологии ПМГМУ им. Сеченова, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com;

**Айсывакова Ольга Павловна**, канд. хим. наук, ст. науч. сотр., лаб. молекулярной диетологии ПМГМУ им. Сеченова, e-mail: oajsuvakova@gmail.com;

**Скальная Маргарита Геннадьевна**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаборатория молекулярной диетологии ПМГМУ им. Сеченова, e-mail: skalnaya@yandex.ru;

**Карганов Михаил Юрьевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии НИИ общей патологии и патофизиологии e-mail: mkarganov@mail.ru;

**Chang J.-S. Susan**, проф. школы питания и наук о здоровье (School of Nutrition and Health Sciences), Тайбейский медицинский университет, e-mail: susanchang@tmu.edu.tw;

**Скальный Анатолий Викторович**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярной диетологии ПМГМУ им. Сеченова, e-mail: skalny3@gmail.com