

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-092.9 + 616-01/09

Тиньков А.А.^{1,2,3,4}, Гатиатулина Е.Р.^{1,5}, Попова Е.В.¹, Полякова В.С.¹, Скальная А.А.⁶,
Аглетдинов Э.Ф.⁷, Никоноров А.А.^{1,2}, Радыш И.В.⁴, Карганов М.Ю.⁸, Скальный А.В.^{2,3,4,9}

Влияние адипогенной диеты в раннем возрасте на содержание микроэлементов в тканях крыс

- ¹ — ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, г.Оренбург, ул. Советская, д. 6
² — Институт биоэлементологии (Российский спутниковый центр Института микроэлементов при ЮНЕСКО), ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», 460018, г.Оренбург, просп. Победы, д. 13
³ — ГОУ ВПО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150000, г.Ярославль, ул. Советская, д. 14
⁴ — ФГБОУ ВПО «Российский Университет дружбы народов» 117198, г.Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
⁵ — ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454076, г.Челябинск, ул. Воровского, д. 64
⁶ — ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119192, г.Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5
⁷ — ГБОУ ВПО «Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России», 450000, г.Уфа, ул. Ленина, д. 3
⁸ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г.Москва, ул. Балтийская, д. 8
⁹ — ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, г.Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

Цель — изучение влияния высокожировой диеты на микроэлементный статус, уровень адипокинов и некоторые показатели углеводного и липидного обмена у молодых крыс линии Вистар. **Методика.** Исследовано 2 группы молодых самцов крыс Вистар (20 особей, возраст 1 мес.): 1-я гр. получала 1 мес. стандартную диету (СТД), 2-я — высокожировую диету (ВЖД). Определяли микроэлементный статус (с использованием масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой), уровень адипокинов (инсулина, лептина и адипонектина) (методом иммуноферментного анализа), общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкозы (спектрофотометрически); аполипопротеинов А1 (АпоА1) и В (АпоВ) (иммунотурбидиметрическим методом) в сыворотке. **Результаты.** Показано, что содержание животных в течение 1 мес. на ВЖД приводит к увеличению эпидидимальной, ретроперитонеальной и общей массы жировой ткани, площади адипоцитов, а также статистически значимому повышению уровня сывороточного лептина и соотношения лептин/адипонектин. Статистически значимых изменений показателей липидного спектра крови, адипонектина, аполипопротеинов, глюкозы, инсулина и индекса НОМА-IR под влиянием ВЖД выявлено не было. Анализ МЭ статуса животных позволил выявить существенное снижение под влиянием ВЖД уровня Cu, I, Mn, Se и Zn в печени, Cr, V, Co, Cu, Fe и I в эпидидимальной и Co, Cu, I, Cr, V, Fe и Zn в ретроперитонеальной жировой ткани, В опытной группе животных также было обнаружено увеличение содержания Co, Mn, Si и V и снижение Se и I в шерсти по сравнению с контрольными значениями. При этом в сыворотке животных, содержащихся на ВЖД, было выявлено снижение только Cu. **Заключение.** Можно сделать вывод о взаимосвязи выявленных нарушений микроэлементного баланса у молодых крыс, находящихся на ВЖД с повышенным отложением жира и развитием дисбаланса адипокинов. Предполагается, что изменения микроэлементного статуса являются первичными и предшествуют другим нарушениям метаболизма, вызванным ожирением.

Ключевые слова: повышение жиротложения; хром; ванадий; жировая ткань; ожирение.

Для цитирования: Тиньков А.А., Гатиатулина Е.Р., Попова Е.В., Полякова В.С., Скальная А.А., Аглетдинов Э.Ф., Никоноров А.А., Радыш И.В., Карганов М.Ю., Скальный А.В. Влияние адипогенной диеты в раннем возрасте на содержание микроэлементов в тканях крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 79–85.

Для корреспонденции: Тиньков Алексей Алексеевич, канд. мед. наук, асс. каф. биологической химии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава РФ; инженер-исследователь УНИ ГБОУ ВПО ЯрГУ им. П. Г. Демидова; ст. науч. сотр. Института биоэлементологии ФГБОУ ВО ОГУ, науч. сотр. «Медицинский институт» ФГБОУ ВПО РУДН, e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.06.2016

Tinkov A.A.^{1,2,3,4}, Gatiatulina E.R.^{1,5}, Popova E.V.¹, Polyakova V.S.¹, Skalnaya A.A.⁶, Agletdinov E.F.⁷, Nikonorov A.A.^{1,2}, Radysh I.V.⁴, Karganov M.Yu.⁸, Skalny A.V.^{2,3,4,9}

The impact of adipogenic diet on rats' tissue trace elements content

¹ – Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6

² – Institute of Bioelementology (Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO), Orenburg State University, 460352, Orenburg, Pobedy Ave, 13

³ – Yaroslavl State University, 150000, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14

⁴ – RUDN University, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6

⁵ – South-Ural State Medical University, 454076, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

⁶ – Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Lomonosovskiy Pr., bld. 31, 5

⁷ – Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Lenina St., 3

⁸ – Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Baltiyskaya st. 8

⁹ – All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), 117216, Moscow, Grina St., 7-1

The purpose. The influence of high-fat diet (HFD) on trace elements status, adipokine level, and markers of carbohydrate and lipid metabolism in weanling Wistar rats was investigated. **Methods.** A total of 20 male 1-months-old Wistar rats divided into two equal groups were used in the present study. The first group of animals obtained a standard diet (STD), whereas animals from the second group (NAFLD) were maintained on high-fat diet containing 10 and 31.6% of total calories from fat, respectively, during 1 month. Fat diet (HFD). Trace element status (using inductively coupled plasma mass spectrometry), serum levels of insulin, adiponectin, and leptin (using enzyme-linked immunosorbent assay), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose (spectrophotometrically), apolipoprotein A1 (ApoA1) and B (ApoB) (using immunoturbidimetric method) were assessed. **Results.** It was shown that 1-month HFD feeding resulted in significant increase of EDAT, RPAT, total adipose tissue mass, and adipocyte area. HFD-fed animals were also characterized by a significant increase in circulating leptin levels and leptin-to-adiponectin ratio as compared to the control ones. No significant HFD-related difference in serum lipid spectrum, adiponectin, apolipoproteins, glucose, insulin, and HOMA-IR were revealed. Liver Cu, I, Mn, Se, Zn; EDAT Cr, V, Co, Cu, Fe, I, and RPAT Co, Cu, I, Cr, V, Fe, and Zn were significantly decreased in HFD-fed rats in comparison with the control group levels. Hair Co, Mn, Si, and V levels significantly exceeded the respective control values, whereas Se and I content were decreased in studied animals. At the same time, only serum Cu was significantly decreased in HFD-fed rats. **Conclusion.** The interplay between the impaired trace elements metabolism of HFD-fed weanling Wistar rats and disorder of adipokine balance was demonstrated. It is supposed that the altered trace elements status is primary and precedes other metabolic obesity-related disturbances.

Keywords: adiposity; chromium; vanadium; adipose tissue; obesity.

For citation: Tinkov A.A., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Polyakova V.S., Skalnaya A.A., Agletdinov E.F., Nikonorov A.A., Radysh I.V., Karganov M.Yu., Skalny A.V. The impact of adipogenic diet on rats' tissue trace elements content. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 79–85. (in Russ.).

For correspondence: Tinkov Alexey Alexeyevich, MD, PhD, assistant of Biochemistry department, Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6.; research fellow, Institute of Bioelementology (Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO), Orenburg State University, 460352, Orenburg, Pobedy Ave. 13.; research fellow, Yaroslavl State University, 150000, Yaroslavl, Sovetskaya St., 14; research fellow, RUDN University, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6; e-mail: tinkov.a.a@gmail.com

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

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

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

Gatiatulina E.R., <http://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Popova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6703-4756>

Polyakova V.S., <http://orcid.org/0000-0002-2930-2673>

Skalnaya A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5938-9194>

Agletdinov E.F., <http://orcid.org/0000-0002-6256-2020>

Nikonorov A.A., <http://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Radysh I.V., <http://orcid.org/0000-0003-0939-6411>

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

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

Received 20.06.2016

Введение

По данным ВОЗ, ожирение — всемирно распространенная проблема. С 1980 года его масштабы по всему миру увеличились более чем в два раза [1]. Особое место в данной проблеме занимает ожирение среди детей, которое значительно выросло за последние три десятилетия [2]. Согласно отчету ВОЗ, число детей с избыточной массой тела в возрасте до пяти лет в 2013 году превысило 42 млн [1].

Микроэлементы (МЭ) играют важную роль в обеспечении практически всех метаболических путей реализации физиологических функций различных клеток, а нарушение микроэлементного статуса может играть существенную роль в развитии целого ряда заболеваний [3]. В частности, такие микроэлементы, как Cr, Zn, V и Se считаются ключевыми элементами в развитии нарушений углеводного обмена [4]. Кроме того, в ряде исследований выявлены нарушения гомеостаза железа при ожирении [5]. Множественные клинические [6] и экспериментальные [7] исследования показали тесную взаимосвязь между балансом МЭ и нарушениями метаболических процессов при ожирении. При этом большинство экспериментальных работ было выполнено с использованием взрослых животных, в то время как данных о влиянии ожирения на микроэлементный статус в раннем возрасте недостаточно.

Цель исследования — изучение влияния алиментарного ожирения на содержание микроэлементов в тканях молодых самцов крыс Wistar.

Методика

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом и соответствовал требованиям Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2008 г. Самцы крыс Wistar в возрасте 21 сут были разделены на две равные группы ($n = 10$), содержащиеся на СТД и ВЖД диетах соответственно в течение 1 мес. Все животные имели свободный доступ к еде и питьевой воде. Стандартный гранулированный корм, содержащий 270 ккал / 100 г (20% белка, 70% углеводов, 10% жира), был использован в качестве СТД. ВЖД, основанная на добавлении свиного сала, содержала 31,6% калорий за счет жира, 15,2% белка и от 53,2% из углеводов. Значимых различий в минеральном составе диет выявлено не было.

По окончании эксперимента производили взвешивание животных. Образцы эпидидимальной (ЭДЖТ) и ретроперитонеальной (РПЖТ) жировой ткани и печени использовали для химического анализа, ЭДЖТ исследовали гистологически. Среды ЭДЖТ окрашивали гематоксилином и эозином и по-

следующей морфометрии. Анализ площади адипоцитов проводили с использованием приложения ImageJ (NIH, Bethesda, MD, USA).

Определение содержания общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и глюкозы в сыворотке проводили спектрофотометрически с использованием соответствующих наборов реагентов Roche. Определение уровней аполипопротеинов А1 (АпоА1) и В (АпоВ) выполнено иммунотурбидиметрическим методом. Вышеуказанные анализы проводили при помощи автоматического анализатора «COBAS Integra 400 plus» (Roche, Швейцария).

Определение содержания инсулина (набор реагентов «AccuBind»), лептина («Biovondor») и адипонектина («USCN Life Science Inc.») осуществлялось с использованием иммуноферментного анализа стандартными наборами реагентов на спектрофотометре Multiscan MS (Labsystem Multiscan MS, Хельсинки, Финляндия) в соответствии с инструкциями изготовителя. Полученные данные по содержанию глюкозы и инсулина в сыворотке крови были использованы для расчета индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) [8]: $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза} \times \text{инсулин}) / 22,5$.

Содержание МЭ в шерсти, сыворотке крови, печени и жировой ткани определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Nexion 300D (PerkinElmer Inc., США), после микроволнового разложения образцов.

Полученные данные были проанализированы с использованием Statistica 10.0 (Statsoft, США). Нормально распределенные данные (в соответствии с результатами теста Шапиро—Уилка) представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. Для выражения значений, не характеризовавшихся нормальным распределением, использовалась медиана и величины 25 и 75 перцентилей. Сравнительный анализ данных был проведен с использованием однофакторного дисперсионного анализа и U-теста Манн—Уитни для данных, характеризующихся нормальным и ненормальным распределением соответственно при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Употребление ВЖД в течение 1 мес. существенно не влияет на массу тела у молодых особей ($70,7 \pm 9,8$ г vs $75,0 \pm 11,3$ г, $p = 0,461$), но при этом вызывает статистически значимое увеличение содержания ЭДЖТ ($2,62 \pm 0,40$ г vs $3,49 \pm 0,78$ г; $p = 0,018$), РПЖТ ($1,52 \pm 0,40$ г vs $3,08 \pm 0,68$ г;

$\rho < 0,001$), а также суммарной массы жировой ткани ($4,14 \pm 0,76$ г vs $6,57 \pm 1,27$ г; $\rho = 0,001$) на 34, 103 и 59% соответственно. Значимое ($\rho < 0,001$) увеличение площади адипоцитов при ВЖД (1298 ± 561 мкм²) на 82%, по сравнению с контрольными показателями (2339 ± 978 мкм²), свидетельствует о гипертрофии адипоцитов. При этом уровень циркулирующего лептина ($88,1 \pm 9,9$ нг/мл vs $213,4 \pm 54,7$ нг/мл; $\rho < 0,001$) и соотношение лептин/адипонектин ($7,2 \pm 0,96$ vs $17,9 \pm 8,3$; $\rho < 0,001$) у животных из группы ВЖД статистически значимо превышали контрольные значения более чем в 2 раза, однако существенных изменений в уровне сывороточного адипонектина выявлено не было ($12,3 \pm 1,8$ нг/мл vs $13,2 \pm 3,4$ нг/мл; $\rho = 0,495$).

Употребление ВЖД не приводило к статистически значимому изменению уровня глюкозы ($10,9 \pm 1,2$ ммоль/л vs $11,6 \pm 1,2$ ммоль/л; $\rho = 0,273$), инсулина ($3,6 \pm 0,99$ мМЕ/л vs $3,2 \pm 0,88$ мМЕ/л; $\rho = 0,247$), значений НОМА-IR ($1,73 \pm 0,41$ vs $1,70 \pm 0,50$; $\rho = 0,793$), а также содержания в сыворотке крови АпоА1 ($0,01$ ($0,01—0,02$) г/л vs $0,01$ ($0,01—0,01$) г/л; $\rho = 0,492$), АпоВ ($0,03$ ($0,02—0,03$) г/л vs $0,02$

($0,01—0,03$) г/л; $\rho = 0,304$) и их соотношения ($0,5$ ($0,3—1,0$) vs $0,5$ ($0,3—1,0$); $\rho = 0,968$). Несмотря на 24% и 20%, увеличение уровней ТАГ ($0,97 \pm 0,23$ ммоль/л vs $1,1 \pm 0,39$ ммоль/л; $\rho = 0,520$) и ХС-ЛПВП ($1,9 \pm 0,37$ ммоль/л vs $2,1 \pm 0,32$ ммоль/л; $\rho = 0,226$) в сыворотке крови опытной группы животных, данные изменения не были статистически значимыми. Интересным фактом является снижение у ВЖД-животных уровня ХС-ЛПНП в сыворотке на 32% по сравнению с контролем ($0,48 \pm 0,13$ ммоль/л vs $0,31 \pm 0,08$ ммоль/л; $\rho = 0,004$).

В отличие от изучаемых биохимических показателей, содержание МЭ в тканях оказалось более подвержено влиянию ВЖД. Так, месячный курс ВЖД приводил к значительному уменьшению содержания МЭ в печени (табл. 1). В частности, концентрации Cu, I, Mn, Se, Zn были снижены на 14, 26, 21, 15, и 10% соответственно по сравнению с таковыми у интактных животных. Изменений в содержании других МЭ в печени обнаружено не было.

В отличие от распределения МЭ в печени, в сыворотке животных, получавших ВЖД, отмечалось лишь

Таблица 1

Содержание микроэлементов в печени (мкг/г) и сыворотке (мкг/мл) экспериментальных животных

Элемент	Стандартная диета	Высокожировая диета	Значение p
Печень			
Co	0,040 (0,030—0,040)	0,040 (0,030—0,040)	0,714
Cr	0,020 (0,010—0,020)	0,020 (0,020—0,030)	0,392
Cu	4,070 (3,860—4,300)	3,495 (3,100—3,780)	0,002 *
Fe	64,960 (52,700—67,450)	63,250 (56,450—70,000)	0,791
I	0,095 (0,070—0,110)	0,070 (0,060—0,080)	0,029 *
Mn	2,725 (2,670—2,780)	2,145 (2,060—2,320)	<0,001 *
Se	0,890 (0,870—0,920)	0,755 (0,740—0,780)	<0,001 *
V	0,0008 (0,0007—0,0009)	0,001 (0,0008—0,001)	0,375
Zn	30,960 (28,930—33,410)	27,805 (24,480—28,840)	0,017 *
Сыворотка			
Co	0,002 (0,001—0,002)	0,002 (0,001—0,002)	0,597
Cr	0,005 (0,004—0,006)	0,0045 (0,004—0,007)	0,678
Cu	1,310 (1,110—1,510)	1,040 (0,950—1,090)	0,026 *
Fe	2,450(1,810—3,740)	2,340 (1,340—3,510)	0,705
I	0,080 (0,070—0,090)	0,090 (0,080—0,100)	0,496
Mn	0,006 (0,005—0,007)	0,006 (0,005—0,008)	0,791
Se	0,595 (0,500—0,680)	0,535 (0,410—0,590)	0,199
V	0,00025 (0,0002—0,0003)	0,0002 (0,0002—0,0003)	0,791
Zn	1,330 (1,130—1,780)	1,330 (1,200—1,430)	0,970

Примечание. Данные представлены как Медиана и величины 25 — 75 перцентилей; * — достоверность различий $p < 0,05$ в соответствии с U-тестом Манн-Уитни

21%-ное снижение уровня Cu по сравнению с контролем.

Стоит отметить, что уровень микроэлементов в жировой ткани также значительно изменялся под воздействием ВЖД (табл. 2). При этом максимально выраженное снижение в ЭДЖТ было обнаружено для Cr и V — примерно в 2 раза ниже, чем у контрольных животных. Снижение содержания Co , Cu , Fe и I было менее выражено и составило 30, 27, 48, и 40% по сравнению с соответствующими контрольными значениями. Несмотря на 31% уменьшение концентрации Zn под влиянием ВЖД в ЭДЖТ, это изменение не было статистически значимым.

В РПЖТ при ВЖД существенно снижался уровень Cr , Co , I в 3, 2,5 и 2 раза соответственно. Снижение содержания Cu и V было менее выражено, составляя 37 и 38% соответственно, по сравнению контролем.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о повышении жиротложения при ВЖД. Данный морфологический факт подтверждается уровнем лептина

в опытной группе, поскольку его повышение характерно для увеличения массы жировой ткани [9]. Интересен факт отсутствия статистически значимого увеличения веса у молодых животных под влиянием ВЖД. В то же время, некоторые исследования показывают даже понижение массы тела у ювенильных крыс, находящихся на диете с высоким содержанием жиров [10]. Отсутствие значимых изменений в уровне сывороточного адипонектина в наших исследованиях под влиянием ВЖД также может указывать на отсутствие формирования дисфункции адипоцитов, которое наблюдается при более выраженном ожирении [9]. Учитывая противовоспалительную и инсулин-сенсibiliзирующую роль адипонектина [11], отсутствие различий между концентрациями у животных с ВЖД и контрольными может служить объяснением молекулярных механизмов отсутствия инсулинорезистентности. Это предположение также подтверждается неизменной концентрацией глюкозы в сыворотке крови, инсулина и НОМА-IR. Наблюдаемая ситуация может быть обусловлена коротким периодом алиментарного влияния ВЖД, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [12].

Таблица 2

Содержание микроэлементов (мкг/г) в эпидидимальной и ретроперитонеальной жировой ткани крыс

Элемент	Стандартная диета	Высокожировая диета	Значение p
Эпидидимальная жировая ткань			
Co	0,001 (0,001—0,002)	0,0007 (0,0006—0,0010)	0,013 *
Cr	0,040 (0,020—0,080)	0,020 (0,010—0,020)	0,014 *
Cu	0,260 (0,240—0,340)	0,190 (0,170—0,220)	0,008 *
Fe	6,460 (5,400—7,670)	3,305 (2,900—4,140)	0,007 *
I	0,050 (0,030—0,060)	0,030 (0,020—0,040)	0,047 *
Mn	0,050 (0,040—0,060)	0,040 (0,040—0,040)	0,177
Se	0,0100 (0,0039—0,0400)	0,0065 (0,0039—0,0300)	0,631
V	0,0008 (0,0005—0,0010)	0,0004 (0,0002—0,0005)	0,001 *
Zn	2,850 (2,030—3,130)	1,980 (1,580—3,020)	0,170
Ретроперитонеальная жировая ткань			
Co	0,0010 (0,0007—0,0010)	0,0004 (0,0004—0,0009)	0,018 *
Cr	0,030 (0,010—0,030)	0,010 (0,007—0,010)	0,032 *
Cu	0,340 (0,270—0,380)	0,215 (0,200—0,240)	0,003 *
Fe	4,050(3,480—5,900)	3,165 (2,710—3,810)	0,113
I	0,040 (0,030—0,050)	0,020 (0,009—0,040)	0,049 *
Mn	0,050 (0,040—0,060)	0,040 (0,030—0,050)	0,159
Se	0,130 (0,004—0,230)	0,130 (0,004—0,140)	0,549
V	0,0008 (0,0006—0,0010)	0,0005 (0,0004—0,0007)	0,006 *
Zn	2,890 (2,020—3,180)	1,830 (1,570—2,660)	0,170

Примечание. Данные представлены как медиана и величины 25—75 перцентилей; * — достоверность различий $p < 0,05$ в соответствии с U-тестом Манн—Уитни

Таким образом, месячный курс ВЖД у молодых крыс Wistar сопровождается морфологическими признаками ожирения без увеличения массы тела, формирования инсулинорезистентности и атерогенных изменений. Гипотетически, наблюдаемая ситуация характерна для ранних стадий развития ожирения.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на отсутствие существенных изменений в сывороточных маркерах инсулинорезистентности и дислипидемии, ВЖД у молодых животных значительно изменяли микроэлементный статус. В частности, наиболее заметные изменения были обнаружены в уровнях Cu, Cr, I, V и Se. Следует отметить, что выявленное значительное уменьшение содержания меди в организме под влиянием ВЖД согласуются с данными литературы [13]. При этом данных о содержании Cu в жировой ткани в ответ на ВЖД недостаточно. В частности, в предыдущем исследовании, мы не смогли обнаружить значимое уменьшение содержания меди в жировой ткани у взрослых самок крыс, находящихся на ВЖД в течение 3 мес. [14]. Предположительно, индуцированный диетой дефицит меди может развиваться вследствие нарушения экспрессии мРНК дуоденального транспортера меди (CTR1) [13]. Учитывая роль данного металла в функционировании антиоксидантной системы [15], развитие окислительного стресса при ожирении также гипотетически может сопровождаться снижением уровня меди в организме. Уменьшение содержания Cr и V в жировой ткани согласуется с нашими предыдущими наблюдениями и также указывает на значительную связь между ВЖД-индуцированным снижением Cr и V и биохимическими изменениями, характерными для метаболического синдрома [16]. Принимая во внимание роль хрома [17] и ванадия [18] в передаче сигнала инсулина, можно предположить, что снижение уровня Cr и V в адипоцитах может, по крайней мере, частично, опосредовать связанную с ожирением инсулинорезистентность [19]. Следует отметить, что в данной модели алиментарного ожирения мы наблюдали микроэлементный дисбаланс в жировой ткани без каких-либо других ассоциированных с ожирением нарушений обмена веществ. Таким образом, полученные данные могут указывать на то, что изменения микроэлементного статуса могут предшествовать более общим метаболическим нарушениям.

Безусловно, наблюдаемое значительное снижение уровня Se в печени и шерсти экспериментальных животных является признаком его хронического дефицита. Так как развитие ожирения связано с окислительным стрессом [9], можно предположить, что лица с ожирением предъявляют повышенные требования в селене, что характерно для прооксидантного состояния [20]. Так, к примеру, фруктозо-индуцированный

метаболический синдром сопровождался значительным снижением селена в печени [21]. Интересен факт значительного снижения содержания йода у ВЖД животных. Эти данные, в целом, согласуются с более ранними исследованиями, указывающими на статистически значимую связь между ожирением и дисфункцией щитовидной железы [22]. Значительное индуцированное диетой изменение уровня Zn наблюдалось только в печени и, в меньшей степени, в жировой ткани, что согласуется с ранее полученными данными [23, 24].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном индуцированном диетой снижении содержания микроэлементов в печени, жировой ткани, сыворотке и шерсти с наиболее выраженными изменениями в обмене Cu, Cr, I, V и Se. Насколько нам известно, это первое сообщение об индуцированных диетой изменениях содержания микроэлементов в тканях животных с алиментарной моделью ожирения без таких ассоциированных ожирением метаболических нарушений, как инсулинорезистентность и атерогенная дислипидемия.

References

1. World Health Organization. (2015). *Obesity and overweight*. Fact sheet N 311. Updated January 2015
2. Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity. *The Lancet*. 2010; 375(9727): 1737-48.
3. Fraga C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26(4): 235-44.
4. Wiernsperger N., Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010; 2(70): 1-9.
5. Nikonov 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: 207-214.
6. Wojciak R.W., Mojs E., Stanislawska-Kubiak M. Comparison of the hair metals in obese children according to slim therapy. *Trace Elem. Electroly.* 2010; 27(4).
7. Tuzcu M., Sahin N., Orhan C., Agca C.A., Akdemir F., Tuzcu Z. et al. Impact of chromium histidinate on high fat diet induced obesity in rats. *Nutr. Metab.* 2011; 8(1): 1.
8. Emoto M., Nishizawa Y., Maekawa K., Hiura Y., Kanda H., Kawagishi T. et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care.* 1999; 22(5): 818-22
9. Maury E., Bricard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 314(1): 1-16.
10. Cottart C.H., Bonvin E., Rey C., Wendum D., Bernaudin J.F., Dumont S. et al. (2007). Impact of nutrition on phenotype in CFTR-deficient mice. *Pediatr. Res.* 2007; 62(5): 528-532.
11. Rodina A.V., Severin S.E. The role of adiponectin in the pathogenesis of the metabolic syndrome and approach to therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 1: 15-26. (in Russian)

12. Do G.M., Oh H.Y., Kwon E.Y., Cho Y.Y., Shin S.K., Park H.J. et al. Lon-gterm adaptation of global transcription and metabolism in the liver of hig-hfat die-tfed C57BL/6J mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55(S2): S173-S185.
13. Song M., Schuschke D.A., Zhou Z., Chen T., Pierce W.M., Wang R. et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *J. Hepatol.* 2012; 56(2): 433-440.
14. Tinkov A.A., Polyakova V.S., Nikonorov A.A. Chronic administration of iron and copper potentiates adipogenic effect of high fat diet in Wistar rats. *Biometals.* 2013; 26: 447-463.
15. Lysko A.I., Dudchenko A.M. Catalytic antioxidants as potential therapeutic agents for correction of the pathologies caused by oxidative stress. *Patogenez.* 2013; 11(3): 22-8. (in Russian)
16. Tinkov A.A., Popova E.V., Polyakova, V.S., Kwan O.V., Skalny A.V., Nikonorov A.A. Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 29: 176-181.
17. Hua Y., Clark S., Ren J., Sreejayan N. (2012). Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 2012; 23(4): 313-9.
18. Srivastava A.K., Mehdi M.Z. Insuli-nomimetic and ant-idiabetic effects of vanadium compounds. *Diabetic Med.* 2005; 22(1): 2-13.
19. Tinkov A.A., Sinitskii A.I., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E. R., Skalnaya M.G. et al. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Med. Hypotheses.* 2015; 85(3): 343-7.
20. Thomson C.D. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(3): 391-402.
21. Ramadan K.S., Yousef J.M., Hamza A.H., Abdel S.E. Antioxidant and Protective Effects of Selenium against Metabolic Syndrome Induced by High Fructose in Rats. *IJAST.* 2013; 3(5): 45-54
22. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(8): 3614-7.
23. Tallman D.L., Noto A. D., Taylor C.G. Low and high fat diets inconsistently induce obesity in C57BL/6J mice and obesity compromises n-3 fatty acid status. *Lipids.* 2009; 44(7): 577-80.
24. Tinkov A.A., Popova E.V., Gatiatulina E.R., Skalnaya A.A., Yakovenko E.N., Alchinova I.B., Karganov M.Y., Skalny AV., Nikonorov A.A. Decreased adipose tissue zinc content is associated with metabolic parameters in high fat fed Wistar rats. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 2016; 15(1): 99-105.

Сведения об авторах:

Гатиатулина Евгения Рамильевна, ассистент каф. биологической химии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России; ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России

Попова Елизавета Васильевна, канд. мед. наук, доцент каф. биологической химии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России

Полякова Валентина Сергеевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России

Скальная Анастасия Анатольевна, студент, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова

Азлетдинов Эдуард Феликсович, доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Никоноров Александр Александрович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. биологической химии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава РФ; ст. науч. сотр. Института биоэлементологии ФГБОУ ВО ОГУ

Радыш Иван Васильевич, доктор мед. наук, зав. каф. управления сестринской деятельностью Медицинский институт ФГБОУ ВПО РУДН

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП

Скальный Анатолий Викторович, директор Института биоэлементологии ФГБОУ ВО ОГУ; зав. лаб. ГБОУ ВПО ЯрГУ им. П. Г. Демидова; вед. исследователь ФГБНУ ВИЛАР; зав. каф. медицинской элементологии, Медицинский институт ФГБОУ ВПО РУДН