

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ В ОБРАЗЦАХ ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Скальный

д.м.н., профессор, науч. сотрудник, НЦМУ «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

J.-S. Chang

PhD, профессор, Школа питания и наук о здоровье, Тайбейский медицинский университет (Тайбей, Тайвань)

В.Н. Николенко

д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

S.-Y. Huang

PhD, профессор, директор Института наук о метаболизме и ожирении, Тайбейский медицинский университет (Тайбей, Тайвань)

Д.А. Зоткин

ассистент, кафедра анатомии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

W. Wang

PhD, профессор, кафедра хирургии, Тайбейский медицинский университет (Тайбей, Тайвань)

А.А. Тиньков

к.м.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной диетологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); доцент, кафедра медицинской элементологии, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

Цель исследования – определение содержания эссенциальных металлов в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. Образцы жировой ткани получены от 10 женщин в возрасте от 30 до 50 лет ($40,6 \pm 6,1$ лет) с морбидным ожирением (ИМТ > 35). Определение содержания железа (Fe), меди (Cu), марганца (Mn), цинка (Zn) и селена (Se) в образцах жировой ткани осуществлялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой. Установлено, что содержание железа и меди в висцеральной жировой ткани превышало таковое в подкожной жировой ткани на 68% ($p = 0,021$) и 38% ($p = 0,053$) соответственно. Сколько-нибудь значимых различий в содержании марганца, селена и цинка выявлено не было. Полученные данные о содержании металлов в жировой ткани в целом согласуются с результатами работ, проведенных в Испании, Литве и Италии. Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между уровнем железа в подкожной жировой ткани, а также содержанием железа и меди в образцах висцеральной жировой ткани и величиной ИМТ. Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют гетерогенность содержания эссенциальных металлов и металлоидов в жировой ткани пациентов с морбидным ожирением с преимущественной кумуляцией в висцеральной жировой ткани.

Ключевые слова: железо, медь, адипоцит, гетерогенность, масс-спектрометрия.

Для цитирования: Скальный А.В., Chang J.-S., Николенко В.Н., Huang S.-Y., Зоткин Д.А., Wang W., Тиньков А.А. Определение содержания эссенциальных металлов в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением: пилотное исследование. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. z):52–56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-08>

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве эндокринной ткани, секретирующей широкий спектр биологически активных соединений, адипокинов, цитокинов, факторов роста и других молекул, оказывающих системное влия-

ние [1]. При этом дисфункция жировой ткани является одним из основных механизмов развития ожирения и метаболического синдрома [2]. В этой связи определение факторов, влияющих на функционирование адипоцитов, является одним из пер-

спективных подходов к поиску мишеней для проведения профилактических и терапевтических мероприятий [2].

В отдельных исследованиях установлено, что эссенциальные металлы играют значительную роль в регуляции развития и функционирования жировой ткани. Так, отчетливо продемонстрирована взаимосвязь между обменом селена и отдельных селенопротеинов и адипогенезом [3]. Цинк также играет значительную роль в регуляции пролиферации, дифференцировки и функционирования адипоцитов [4]. В связи с этим высказывается предположение, что нарушение обмена химических элементов непосредственно в жировой ткани может являться одним из механизмов развития ожирение-ассоциированных метаболических нарушений [5]. Отмечается вероятная роль нарушения обмена железа [6] и меди [7] в жировой ткани в патогенезе ожирения и метаболического синдрома. В связи с этим определение содержания металлов непосредственно в жировой ткани представляет значительный интерес.

В то же время лишь в течение последних десятилетий были опубликованы отдельные исследования, направленные на оценку содержания металлов в жировой ткани пациентов с ожирением. С одной стороны, отдельными исследованиями установлены антропометрические и алиментарные детерминанты содержания металлов в жировой ткани [8]. С другой стороны, данные о содержании металлов и металлоидов в жировой ткани крайне переменчивы [8–10], а также могут характеризоваться существенной зависимостью от локализации [11].

Цель исследования – определение содержания эссенциальных металлов в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках билатерального гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-515-S52003 и Министерства науки и технологий Тайваня 109-2923-B-038-001-MY3. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией (1964 г.) и ее последующими редакциями. Протокол настоящего исследования получил одобрение этическим советом Тайбейского медицинского университета. От всех обследуемых получено информированное согласие на участие в исследовании.

Образцы жировой ткани получены от 10 женщин в возрасте от 30 до 50 лет ($40,6 \pm 8,7$ лет) с морбидным ожирением ($ИМТ > 35$), во время проведения бариатрической операции в клинике Тайбейского медицинского университета. Средний рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ) обследуемых составил $153,6 \pm 5,8$ см, $87,5 \pm 4,9$ кг и $37,4 \pm 2,6$ соответственно. В процессе операции производили забор подкожной и висцеральной жировой ткани в количестве 3–5 г. Для исследования использовали фрагменты тканей, свободные от видимых кровеносных сосудов. Полученные ткани после орошения деионизированной дистиллированной водой подвергали заморозке до момента анализа без предварительной фиксации.

Содержание железа (Fe), меди (Cu), марганца (Mn), цинка (Zn) и селена (Se) в образцах жировой ткани определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой на NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, США), после проведения микроволнового разложения образцов в Berghof SpeedWave-4 DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Германия). Калибровку системы проводили в пределах ожидаемых концентраций с помощью растворов, изготовленных на основе Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., CT, США). Контроль качества лабораторных исследований осуществляли с помощью стандартных референтных образцов свиной печени (GBW 08551, Shanghai Institute of Nuclear Research, КНР).

Для статистического анализа полученных данных использовали программный пакет Statistica 11.0 для операционной системы Windows (Statsoft, США). В связи с высокой вариабельностью и отсутствием нормального распределения данных, в качестве описательных статистик использовали медиану и соответствующие границы межквартильного интервала. Сравнительный анализ групповых значений выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что содержание металлов в образцах жировой ткани обследуемых с морбидным ожирением убывает в следующем ряду: $Fe > Zn > Cu > Mn > Se$ (таблица). Помимо этого, содержание металлов в жир-

вой ткани различных локализаций характеризуется существенными различиями. В частности, наиболее выраженные отличия отмечались в случае железа, содержание которого в висцеральной жировой ткани достоверно превышало таковое в подкожной жировой ткани на 68% ($p = 0,021$). В висцеральной жировой ткани также отмечалось на 38% большее содержание меди, однако данные

отличия находились на границе статистической значимости ($p = 0,053$). Несмотря на 37%-ный более высокий уровень цинка в висцеральной жировой ткани, данные отличия не являлись сколь угодно значимыми ($p = 0,969$). Аналогично не было выявлено достоверных различий в кумуляции марганца ($p = 0,850$) и селена ($p = 0,427$) в образцах жировой ткани различных локализаций.

Таблица. Содержание (мкг/г) металлов и металлоидов в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани пациентов с морбидным ожирением в сравнении с литературными данными

Металл	Результаты исследования		Литературные данные			
	ПЖТ	ВЖТ	[8]	[10]	[9]	[11]
Fe	20,4 (16,7–23,8)	34,3* (23,5–38,8)	42,60 (28,40–70,87)	43,7 (29,9–70,7)	–	16,1–18,9 (ПЖТ) 9,63 (ВЖТ)
Cu	1,2 (0,92–1,85)	1,66 (1,56–3)	0,68 (0,47–1,21)	0,677 (475–1150)	0,56 (0,49–0,65)	–
Mn	0,3 (0,09–0,47)	0,28 (0,19–0,44)	0,17 (0,13–0,28)	–	0,09 (0,07–0,11)	–
Se	0,11 (0,07–0,13)	0,12 (0,07–0,14)	0,06 (0,04–0,09)	0,018 (0,005–0,060)	0,03 (0,03–0,04)	–
Zn	2,1 (1,26–4,5)	2,88 (1,63–4,68)	9,80 (6,97–13,78)	9,8 (7,1–13,6)	3,3 (2,76–3,94)	1,30–1,65 (ПЖТ) 1,96 (ВЖТ)

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала; * – достоверность отличий относительно подкожной жировой ткани при $p < 0,05$; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ВЖТ – висцеральная жировая ткань.

Различия в содержании металлов и металлоидов в жировой ткани различной локализации могут быть обусловлены ее существенной морфофункциональной гетерогенностью [12]. В частности, более высокий уровень железа в висцеральной жировой ткани может быть обусловлен ее большей васкуляризацией и содержанием иммунных клеток [13]. Кроме того, висцеральная жировая ткань характеризуется более высокой метаболической активностью и играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома [14].

Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных работ, направленных на оценку содержания металлов в жировой ткани, несмотря на существенную вариабельность. В частности, содержание железа в жировой ткани обследуемых превышало таковое в исследовании Kizalaite с соавт. (Литва) [11], но было ниже значений, полученных Rodríguez-Pérez с соавт. (Испания) [8, 10]. Несмотря на то, что содержание цинка в исследуемых образцах было ниже таково-

го в исследовании из Испании [8, 10], полученные данные согласуются с результатами работ, проведенных в Литве [11] и Италии [9]. В то же время полученные данные о содержании меди, марганца и селена в жировой ткани превышали таковые в работах Rodríguez-Pérez с соавт. [8, 10] и Malandrino с соавт. [9]. Несмотря на соответствие в порядковом содержании металлов в жировой ткани, имеющиеся расхождения в данных могут быть обусловлены географическими различиями в экологическом воздействии и алиментарном поступлении металлов в организм [15].

В этой связи был проведен корреляционный анализ для предварительной оценки взаимосвязи между уровнем металлов в жировой ткани и величиной ИМТ у обследуемых. Несмотря на крайне ограниченное количество наблюдений, корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между уровнем железа в подкожной ($r = 0,574$; $p = 0,082$) и висцеральной жировой ткани ($r = 0,746$; $p = 0,013$) с величиной ИМТ. Также об-

ращает на себя внимание приближающаяся к достоверной корреляция между содержанием меди в образцах висцеральной жировой ткани и ИМТ ($r = 0,612$; $p = 0,060$).

Выявленные взаимосвязи в целом согласуются с данными, указывающими на взаимосвязь нарушений обмена металлов и развития ожирения. Так, повышение уровня железа в жировой ткани при увеличении ИМТ, возможно, является следствием гепсидин-индуцированной секвестрации железа в адипоцитах, что может способствовать развитию железо-индуцированной дисфункции адипоцитов [16]. Аналогично в недавно проведенном исследовании отмечается избыточная кумуляция меди в жировой ткани при ожирении, а также ее взаимосвязь с ожирение-ассоциированными метаболическими нарушениями, что может указывать на возможную роль меди в формировании метаболического синдрома [7]. Интересно, что несмотря на роль цинка в регуляции функционирования жировой ткани [17], значимой ассоциации между уровнем цинка в жировой ткани и ожирением выявлено не было, что тем не менее может быть обусловлено ограниченной выборкой.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о гетерогенности содержания эссенциальных металлов и металлоидов в жировой ткани пациентов с морбидным ожирением с преимущественной кумуляцией в висцеральной жировой ткани. Несмотря на крайне ограниченную выборку, выявлены достоверные ассоциации между содержанием железа и меди в висцеральной жировой ткани и величиной ИМТ. Предполагается, что изменение содержания металлов в висцеральной жировой ткани может являться одним из механизмов развития ожирение-ассоциированных метаболических нарушений.

Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) № 20-515-S52003 и Министерством науки и технологий Тайваня (MOST) 109-2923-B-038-001-MY3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010; 316(2): 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>.
2. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G. A., Beguinot F., Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(9): 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>.
3. Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Filippini T., Zhou J.C., Lei X.G., Gatiatulina E.R., Michalke B., Skalnaya M.G., Vinceti M., Aschner M., Skalny A.V. Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules*. 2020; 10(4): 658. <https://doi.org/10.3390/biom10040658>.
4. Fukunaka A., Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(2): 476. <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>.
5. Tinkov A.A., Sinitiskii A.I., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E.R., Skalnaya M.G., Skalny A.V., Nikonorov A.A. Alteration of local adipose tissue trace element homeostasis as a possible mechanism of obesity-related insulin resistance. *Medical hypotheses*. 2015; 85(3): 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.005>.
6. González-Domínguez Á., Visiedo-García F.M., Domínguez-Riscart J., González-Domínguez R., Mateos R.M., Lechuga-Sancho A.M. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(15): 5529. <https://doi.org/10.3390/ijms21155529>.
7. Yang H., Liu C.N., Wolf R.M., Ralle M., Dev S., Pierson H., Askin F., Steel K.E., Magnuson T.H., Schweitzer M.A., Wong G.W., Lutsenko S. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics*. 2019; 11(8): 1363–1371. <https://doi.org/10.1039/c9mt00148d>.
8. Rodríguez-Pérez C., Vrhovnik P., González-Alzaga B., Fernández M.F., Martín-Olmedo P., Olea N., Fiket Ž., Kniewald G., Arrebola J.P. Socio-demographic, lifestyle, and dietary determinants of essential and possibly-essential trace element levels in adipose tissue from an adult cohort. *Environmental pollution*. 2018; 236, 878–888. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.093>.
9. Malandrino P., Russo M., Ronchi A., Moretti F., Gianì F., Vigneri P., Masucci R., Pellegriti G., Belfiore A., Vigneri R. Concentration of Metals and Trace Elements in the Normal Human and Rat Thyroid: Comparison with Muscle and Adipose Tissue and Volcanic Versus Control Areas. *Thyroid*. 2020; 30(2): 290–299. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0244>.
10. Rodríguez-Pérez C., Gómez-Peña C., Pérez-Carrascosa F.M., Vrhovnik P., Echeverría R., Salcedo-Bellido I., Mustieles V., Željka F., Arrebola J.P. Trace elements concentration in adipose tissue and the risk of incident type 2 diabetes in a prospective adult cohort. *Environmental pollution*, 2021; 286: 117496. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117496>.
11. Kizalaite A., Brimiene V., Brimas G., Kiuberis J., Tautkus S., Zarkov A., Kareiva A. Determination of Trace Elements in Adipose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. *Biological trace element research*. 2019; 189(1): 10–17. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1450-7>.
12. Luong Q., Huang J., Lee K.Y. Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology*. 2019; 8(2): 23. <https://doi.org/10.3390/biology8020023>.
13. Ledoux S., Queguiner I., Msika S., Calderari S., Rufat P., Gasc J.M., Corvol P., Larger E. Angiogenesis associated with visceral and subcutaneous adipose tissue in severe human obesity. *Diabetes*. 2008; 57(12): 3247–3257. <https://doi.org/10.2337/db07-1812>.

14. *Chait A., den Hartigh L.J.* Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020; 7: 22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
15. *Skalnaya M.G., Skalny A.V.* Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing house of Tomsk State University. 2018; 224 p.
16. *Nikonorov A.A., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Skalny A.V.* Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2015; 30: 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.05.005>.
17. *Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J.* Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences*. 2018; 68(1): 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>.

Поступила 14 сентября 2021 г.

EVALUATION OF ESSENTIAL METAL LEVELS IN SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE SAMPLES FROM PATIENTS WITH MORBID OBESITY: A PILOT STUDY

© Authors, 2021

A.V. Skalny

Dr.Sc. (Med.), Professor, Sechenov University; RUDN University (Moscow, Russia)

J.-S. Chang

PhD, Taipei Medical University (Taipei, Taiwan)

V.N. Nikolenko

Dr.Sc. (Med.), Professor, Sechenov University (Moscow, Russia)

S.-Y. Huang

PhD, Taipei Medical University (Taipei, Taiwan)

D.A. Zotkin

Assistant, Sechenov University (Moscow, Russia)

W. Wang

PhD, Taipei Medical University (Taipei, Taiwan)

A.A. Tinkov

Ph.D. (Med.), Sechenov University; Associate Professor, RUDN University (Moscow, Russia)

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

The objective of the study was to evaluate essential metal levels in subcutaneous and visceral adipose tissue samples from patients with morbid obesity. Adipose tissue samples were collected from 10 women with morbid obesity (BMI > 35) aged 30-50 y.o. Assessment of iron (Fe), copper (Cu), manganese (Mn), zinc (Zn), and selenium (Se) levels in adipose tissue samples was performed using inductively coupled plasma mass spectrometry. The obtained data demonstrate that iron and copper levels in visceral adipose tissue were 68% ($p = 0,021$) and 38% ($p = 0,053$) higher as compared to subcutaneous depot. No difference in tissue Mn, Se, and Zn levels were observed. The obtained values generally correspond to those reported in studies from Spain, Italy, and Lithuania. Correlation analysis demonstrated positive association between subcutaneous adipose tissue Fe, visceral adipose tissue Fe and Cu contents, and BMI values. Therefore, the obtained findings demonstrate heterogeneity of adipose tissue metal levels in patients with morbid obesity with predominant accumulation of Fe and Cu in visceral adipose tissue.

Key words: iron, copper, adipocyte, heterogeneity, mass spectrometry.

For citation: Skalny A.V., Chang J.-S., Nikolenko V.N., Huang S.-Y., Zotkin D.A., Wang W., Tinkov A.A. Evaluation of essential metal levels in subcutaneous and visceral adipose tissue samples from patients with morbid obesity: a pilot study. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(12):52–56. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-08>