

ХЕМОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В КАЧЕСТВЕ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ

А.В. Скальный

д.м.н., профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет);
зав. кафедрой медицинской элементологии, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
E-mail: skalny3@microelements.ru;

В.Н. Николенко

д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет);
зав. кафедрой общей и топографической анатомии, МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва, Россия)
E-mail: nikolenko_v_n@staff.sechenov.ru

Т.Х. Фатхудинов

д.м.н., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии,
Медицинский институт, Российский университет дружбы народов;
зам. директора по научному развитию НИИ морфологии человека (Москва, Россия)
E-mail: tfat@yandex.ru

Chang Jung-Su

PhD, профессор, Школа питания и наук о здоровье,
Тайбейский медицинский университет (Тайбей, Тайвань)
E-mail: susanchang@tmu.edu.tw

Г.Д. Морозова

лаборант, лаборатория молекулярной диетологии,
Центр биоэлементологии и экологии человека НТПБ Первого МГМУ им. Сеченова (Москва, Россия);
мл. науч. сотрудник, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)
E-mail: morozova0826@gmail.com

Г.В. Золотенкова

д.м.н., профессор кафедры судебной медицины,
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);
врач – судебно-медицинский эксперт ГБУЗ г. Москвы Бюро СМЭ (Москва, Россия)
E-mail: zolotenkova_g_v@staff.sechenov.ru

Huang Shih-Yi

PhD, профессор, директор Института наук о метаболизме и ожирении (Graduate Institute of Metabolism and Obesity Sciences),
Тайбейский медицинский университет (Тайбей, Тайвань)
E-mail: sihuang@tmu.edu.tw

А.А. Тиньков

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

Цель исследования – определение содержания токсичных металлов в жировой ткани человека и анализ паттернов кумуляции токсичных и эссенциальных микроэлементов в сравнении с паренхимой печени.

Материал и методы. Образцы параренальной жировой клетчатки справа и правой доли печени получены в ходе аутопсии от 28 пациентов в возрасте от 33 до 63 лет, умерших от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание токсичных и эссенциальных элементов в образцах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Результаты проведенного исследования продемонстрировали сопоставимый уровень токсичных металлов в образцах жировой ткани и печени. В частности, сколько-нибудь значимых различий в содержании алюминия и мышьяка в жировой ткани и печени не выявлено. Содержание свинца и олова в жировой ткани было ниже такового в печени на 23 и 46% соответственно. При этом уровень кадмия и ртути в печени превышал соответствующие значения в жировой ткани в 2,6 и 4,5 раза. С учетом многократных различий в содержании белка в жировой ткани и печени, уровень кумуляции металлов в цитоплазме адипоцитов существенно превышает таковой в гепатоцитах.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что жировая ткань может являться мишенью для токсического действия тяжелых металлов, обуславливая взаимосвязь между воздействием токсичных металлов и распространенностью ожирения, выявленной в эпидемиологических исследованиях.

Ключевые слова: жировая ткань, адипоцит, токсичность, мышьяк, металлы.

Для цитирования: Скальный А.В., Николенко В.Н., Фатхудинов Т.Х., Chang J.-S., Морозова Г.Д., Золотенкова Г.В., Huang S.-Y., Тиньков А.А. Хемометрический подход к оценке возможной роли жировой ткани в качестве мишени действия токсичных металлов. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(12):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-12-01>

Ожирение является широко распространенной патологией, затрагивающей более 2 млрд человек в мире [1]. Несмотря на то, что основной причиной развития ожирения является положительный энергетический баланс, многочисленные эндогенные и экзогенные факторы оказывают значительное влияние на развитие данной патологии [2]. Так, загрязнение окружающей среды широким спектром органических поллютантов, таких как полихлорированные бифенилы, бисфенол А, фталаты, диоксин и другие, влияет на функционирование эндокринной системы в целом и жировой ткани в частности, способствуя развитию ожирения [3]. Результаты экспериментальных исследований также подтверждаются эпидемиологическими данными взаимосвязи между распространенностью ожирения и воздействием органических поллютантов из окружающей среды [4]. В то же время лишь в последнее десятилетие исследователями стала отмечаться возможная взаимосвязь между воздействием токсичных металлов и развитием ожирения [5–7].

Исходя из ведущей роли дисфункции жировой ткани в патогенезе ожирения и метаболического синдрома, высказано предположение о роли жировой ткани в качестве мишени токсического действия тяжелых металлов [8]. Вместе с тем данные о кумуляции металлов в жировой ткани пациентов с ожирением единичны [9–11]. Для оценки жировой ткани в качестве мишени для кумуляции и токсического действия тяжелых металлов, обосновано сравнение их содержания в жировой ткани с другими тканями, в первую очередь, печенью, выполняющей функцию депо металлов в организме [12], а также являющейся мишенью токсического действия [13].

Цель исследования – определение содержания токсичных металлов в жировой ткани человека, а также анализ паттернов кумуляции токсичных и эссенциальных микроэлементов в сравнении с паренхимой печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, установленными в Хель-

синкской декларации (1964 г.), и ее последними поправками (2013). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при Первом МГМУ им. И.М. Сеченова.

Образцы параренальной жировой клетчатки справа и правой доли печени получали в ходе аутопсии от 28 пациентов в возрасте от 33 до 63 лет, умерших от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе острый инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, гемоперикарда, прогрессирование хронической сердечно-сосудистой недостаточности, острый ишемический инсульт, отек головного мозга, тромбоэмболия легочной артерии). Образцы тканей орошали деионизированной дистиллированной водой и подвергали заморозке при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента анализа без дополнительной фиксации. Протокол подготовки образцов к анализу включала в себя микроволновое разложение образцов в присутствии концентрированной азотной кислоты в микроволновой системе TopWave (Analytik Jena, Германия).

Содержание токсичных металлов алюминия (Al), мышьяка (As), кадмия (Cd), ртути (Hg), свинца (Pb) и олова (Sn), а также эссенциальных элементов магния (Mg), железа (Fe), цинка (Zn) и селена (Se) в образцах жировой ткани и печени определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой на спектрометре Agilent 7700x (Agilent Technologies, Tokyo, Japan). Контроль качества осуществляли с помощью стандартных референтных образцов свиной печени (GBW 08551, Shanghai Institute of Nuclear Research, КНР).

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0 для ОС Windows (Statsoft, Tulsa, США). Характер распределения данных оценивали посредством применения критерия Шапиро–Уилка. Вследствие отсутствия нормального распределения данных, в качестве описательных статистик использовали медиану и соответствующие границы межквартильного интервала. Сравнительный анализ содержания хи-

мических элементов в жировой ткани и печени проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни, корреляционный анализ – с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень достоверности для всех статистических тестов составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали сопоставимый уровень токсичных металлов в образцах жировой ткани и печени (табл. 1). В частности, сколько-нибудь значимых различий в содержании алюминия и мышьяка в жировой ткани и печени не выявлено. Содержание свинца и олова в жировой ткани было ниже такового в печени на 23 и 46% соответственно. При этом уровень кадмия и ртути в печени превышал соответствующие значения в жировой ткани в 2,6 и 4,5 раза.

В то же время особенности кумуляции эссенциальных микроэлементов в тканях характеризовались иными закономерностями (табл. 2). В результате проведенного исследования выявлены суще-

ственные различия в содержании отдельных эссенциальных химических элементов в образцах жировой ткани и печени. В частности, содержание магния, железа, цинка и селена в паренхиме печени оказалось выше соответствующих значений для жировой ткани более чем в 6, 7, 5 и 15 раз. Наблюдаемые различия свидетельствуют о многократном превышении интенсивности кумуляции эссенциальных элементов в паренхиме печени.

Проанализированы соотношения содержания токсичных металлов и их эссенциальных микроэлементов антагонистов в печени и жировой ткани (табл. 3). Соотношения Al/Mg, As/Se, Cd/Zn и Pb/Fe в жировой ткани превышали таковые в образцах печени в 5,3; 9,6; 2,1 и 3 раза соответственно. Несмотря на более высокие значения (на 30%) соотношения Hg/Se в жировой ткани, отличия от значений этого показателя в печени не являлись статистически значимыми. Таким образом, в жировой ткани отмечается тенденция к более выраженной кумуляции токсичных металлов по сравнению с эссенциальными микроэлементами.

Таблица 1. Содержание токсичных металлов (нг/г) в образцах жировой ткани и печени, полученных путем аутопсии

Металл	Жировая ткань	Печень	<i>p</i>
Al	1,385 (0,989–2,001)	1,7 (1–2,1)	0,539
As	13,759 (6,823–19,387)	10,631 (8,123–18,385)	0,954
Cd	129,95 (65,231–294,155)	340,2 (162,5–688,6)	0,001*
Sn	10,728 (6,44–18,276)	19,919 (13,905–37,952)	0,008*
Hg	4,055 (2,454–7,533)	18,643 (7,474–28,46)	< 0,001*
Pb	38,208 (25,761–71,747)	49,56 (41,653–75,205)	0,043*

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующих значений межквартильного интервала; * – достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание эссенциальных химических элементов в аутопсийных образцах жировой ткани и печени

Металл	Жировая ткань	Печень	<i>p</i>
Mg, мкг/г	19,2 (12,378–60,962)	120,5 (107,7–138,4)	< 0,001*
Fe, мкг/г	22,363 (10,65–39,788)	165,4 (97,6–205,7)	< 0,001*
Zn, мкг/г	6,282 (3,492–18,782)	36,4 (27,5–53,8)	< 0,001*
Se, нг/г	16,438 (0–95,102)	256,1 (211,6–282,5)	< 0,001*

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 3. Значения соотношений между содержанием токсичных металлов и их эссенциальных антагонистов в образцах жировой ткани и печени

Соотношение	Жировая ткань	Печень	<i>p</i>
Al/Mg	0,072 (0,034–0,149)	0,0135 (0,008–0,0199)	< 0,001*
As/Se	0,471 (0,09–0,787)	0,0491 (0,0314–0,0768)	0,001*
Cd/Zn	0,018 (0,009–0,03)	0,0085 (0,0056–0,0158)	0,005*
Hg/Se	0,094 (0,057–0,25)	0,072 (0,0353–0,1181)	0,179
Pb/Fe	0,0012 (0,0007–0,0041)	0,0004 (0,0002–0,0007)	< 0,001*

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 4. Сравнение полученных данных о содержании токсичных металлов (мкг/г) в жировой ткани с литературными данными

Показатель	Скальный с соавт., 2022	Freie et al., 2020 [9]	Echeverría et al., 2019 [10]	Malandrino et al., 2020 [11]
Страна	Москва, Россия	Гранада, Испания		Катания, Италия
Метод	ИСП-МС			
Прибор	Agilent 7700x (Agilent, Japan)	Element 2 (Thermo, Germany)		ELAN 6100 (PerkinElmer, Canada)
As	0,007–0,019	<0,001–0,01	–	< LOD
Cd	0,065–0,294	–	0,005–0,014	< LOD
Sn	0,006–0,018	0,02–0,17	–	0,01–0,02
Hg	0,002–0,008	–	–	< LOD
Pb	0,026–0,072	0,05–0,15	–	0,02–0,03

Примечание: LOD – предел обнаружения.

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали достоверную взаимосвязь между уровнями алюминия ($r = 0,401$; $p = 0,035$), олова ($r = 0,514$; $p = 0,005$) и свинца ($r = 0,997$; $p < 0,001$), а также железа ($r = 0,596$; $p = 0,001$) в жировой ткани и печени. Помимо этого, отмечалась статистически значимая корреляция между значениями соотношений Hg/Se ($r = 0,640$; $p = 0,002$) и Pb/Fe ($r = 0,992$; $p < 0,001$) в исследуемых тканях.

Результаты исследования свидетельствуют о существенной кумуляции токсичных металлов в жировой ткани, причем данная кумуляция значительно более выражена по сравнению с эссенциальными химическими элементами. Полученные данные частично согласуются с единичными свидетельствами о кумуляции токсичных металлов в жировой ткани (табл. 4). В частности, данные о

содержании свинца и олова в жировой ткани полностью соответствуют таковым, полученным при обследовании взрослых лиц в Испании [9] и Италии [11]. Уровень мышьяка в работе Freie et al. (2020) несколько ниже полученных нами данных, причем в значительной части образцов содержание мышьяка ниже предельного уровня обнаружения [9]. В то же время содержание кадмия в жировой ткани обследуемых в настоящем исследовании существенно выше такового в исследовании Echeverría et al. (2019) [10], тогда как в работе Malandrino et al. (2020) [11] уровень кадмия, равно как мышьяка и ртути, в жировой ткани ниже предела обнаружения. Стоит отметить, что в исследовании Kizalaite et al. (2019) содержание алюминия в жировой ткани ниже предела обнаружения элемента методом ИСП-ОЭС [14].

Сравнение жировой ткани и печени исходя из массовых долей крайне условно, учитывая различия в содержании в данных тканях белка, обеспечивающего функционирование адипоцитов и гепатоцитов. Если липидные включения в гепатоцитах наблюдаются лишь в случае патологии, такой как неалкогольная жировая болезнь печени, то липидная капля адипоцитов составляет значительную часть от массы всей клетки. В частности, содержание белка в печени составляет 121 мг/г [15], тогда как в жировой ткани данный показатель составляет 4 мг/г [16], свидетельствуя о 30-кратном превышении содержания белка в паренхиме печени. Как следствие, при пересчете содержания токсичных металлов в жировой ткани и печени на единицу белка, относительный уровень токсичных металлов в жировой ткани превышает соответствующие показатели в печени в диапазоне от более чем 6 раз (в случае ртути) до 41 раза (в случае мышьяка). Данные расчеты свидетельствуют в пользу большего содержания токсичных металлов в цитоплазме адипоцитов по сравнению с гепатоцитами и, следовательно, более выраженному риску реализации их токсического действия. Интересно, что наряду с более выраженной кумуляцией токсичных металлов, в жировой ткани выявлен существенно меньший уровень эссенциальных химических элементов, являющихся их антагонистами, что также повышает риск реализации токсического эффекта [17].

В связи с выявленными особенностями кумуляции токсичных металлов возникает вопрос о возможной роли жировой ткани не только как мишени для токсического действия тяжелых металлов, но и как их депо. В сравнении с печенью, масса которой составляет порядка 2% от общей массы тела [18], средняя масса жировой ткани в среднем достигает 40,5% у женщин и 28,1% у мужчин [19]. Таким образом, при средней массе жировой ткани порядка 30% от массы тела, суммарное содержание токсичных металлов в жировой ткани всех локализаций может превышать таковое в печени от более чем в 3 раза (для ртути) до более чем в 19 раз (для мышьяка).

Вместе с тем данное предположение является достаточно условным, учитывая различия в содержании металлов в жировой ткани различной локализации [20], а также различий в мобилизации токсичных металлов из жировой ткани, которая может быть связана с различиями в метаболической активности адипоцитов различных депо жировой ткани [21] и различий в васкуляризации [22].

Предположение о роли жировой ткани и непосредственно адипоцитов в качестве мишени для токсического действия тяжелых металлов подтверждается результатами экспериментальных исследований, свидетельствующих о нарушении функционирования адипоцитов при воздействии токсичных металлов. Так, установлено, что воздействие кадмия сопровождается нарушением продукции адипонектина и уменьшением адипоцитов вследствие снижения экспрессии мРНК факторов транскрипции PPAR γ и C/EBP α [23]. Аналогичный эффект, также сопровождающийся снижением продукции лептина, отмечен при воздействии хлорида ртути (II) [24]. При этом дисфункция жировой ткани при воздействии ртути может быть обусловлена развитием окислительного и эндоплазматического стресса [25]. В исследовании Klei et al. (2013) продемонстрировали мышьяк-индуцированное нарушение адипогенеза [26] с последующим ремоделированием жировой ткани [27]. Органические соединения олова также модулируют процессы адипогенеза посредством влияния на PPAR γ и RXR α [28].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали значимую кумуляцию токсичных металлов в жировой ткани взрослых лиц. Отмечена более выраженная интенсивность их накопления по сравнению с эссенциальными элементами, что позволяет предположить, что жировая ткань может являться мишенью для токсического действия тяжелых металлов, обуславливая взаимосвязь между воздействием токсичных металлов и распространенностью ожирения, выявленной в эпидемиологических исследованиях. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку селективности кумуляции токсичных металлов в жировой ткани по сравнению с другими органами-мишенями.

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. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.). 2019; 10(s1): 4–9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
2. Romieu I., Dossus L., Barquera S., Blottière H.M., Franks P.W., Gunter M., Hwalla N., Hursting S. D., Leitzmann M., Margetts B., Nishida C., Potischman N., Seidell J., Stepien M., Wang Y., Westterterp K., Winichagoon P., Wiseman M., Willett W. C. IARC working group on Energy Balance and Obesity. Energy balance and obesity: what are the main drivers?

- Cancer causes & control. 2017; 28(3): 247–258. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>
3. *Aaseth J., Javorac D., Djordjevic A. B., Bulat Z., Skalny A. V., Zaitseva I. P., Aschne, M., Tinkov, A. A.* The Role of Persistent Organic Pollutants in Obesity: A Review of Laboratory and Epidemiological Studies. *Toxics*. 2022; 10(2): 65. <https://doi.org/10.3390/toxics10020065>
 4. *Mohanto N.C., Ito Y., Kato S., Kamijima M.* Life-Time Environmental Chemical Exposure and Obesity: Review of Epidemiological Studies Using Human Biomonitoring Methods. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 778737. doi: 10.3389/fendo.2021.778737.
 5. *Padilla M.A., Elobeid M., Ruden D.M., Allison D.B.* An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices: NHANES 99-02. *International journal of environmental research and public health*. 2010; 7(9): 3332–3347. <https://doi.org/10.3390/ijerph7093332>
 6. *Skalnaya M.G., Skalny A.V., Grabeklis A.R., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Tinkov A.A.* Hair Trace Elements in Overweight and Obese Adults in Association with Metabolic Parameters. *Biological trace element research*. 2018; 186(1): 12–20. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1282-5>
 7. *Duc H.N., Oh H., Kim M.S.* The Effect of Mixture of Heavy Metals on Obesity in Individuals ≥ 50 Years of Age. *Biological trace element research*. 2022; 200(8): 3554–3571. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02972-z>
 8. *Tinkov A.A., Aschner M., Ke T., Ferrer B., Zhou J.C., Chang J.S., Santamaria A., Chao J.C., Aaseth J., Skalny A.V.* Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Faculty Reviews*. 2021; 10: 32. <https://doi.org/10.12703/r/10-32>
 9. *Freire C., Vrhovnik P., Fiket Ž., Salcedo-Bellido L., Echeverria R., Martín-Olmedo P., Kniewald G., Fernández M. F., Arrebola J. P.* Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study. *The Science of the total environment*. 2020; 719: 137458. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137458>
 10. *Echeverria R., Vrhovnik P., Salcedo-Bellido L., Iribarne-Durán L.M., Fiket Ž., Dolenc M., Martín-Olmedo P., Olea N., Arrebola J.P.* Levels and determinants of adipose tissue cadmium concentrations in an adult cohort from Southern Spain. *The Science of the total environment*. 2019; 670: 1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.114>
 11. *Malandrino P., Russo M., Ronchi A., Moretti F., Giani, 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>
 12. *Liu L., Tao R., Huang J., He X., Qu L., Jin Y., Zhang S., Fu Z.* Hepatic oxidative stress and inflammatory responses with cadmium exposure in male mice. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015; 39(1): 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.11.029>
 13. *Lin X., Gu Y., Zhou Q., Mao G., Zou B., Zhao J.* Combined toxicity of heavy metal mixtures in liver cells. *Journal of applied toxicology*. 2016; 36(9): 1163–1172. <https://doi.org/10.1002/jat.3283>
 14. *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>
 15. *Sawaya A.L., Lunn P.G.* Increase in skeletal muscle protein content by the β -2 selective adrenergic agonist clenbuterol exacerbates hypoalbuminemia in rats fed a low-protein diet. *Brazilian journal of medical and biological research*. 1998; 31: 819–825.
 16. *Stroh A.M., Lynch C.E., Lester B.E., Minchev K., Chambers T.L., Montenegro C.F., Chavez Martinez C., Fountain W.A., Trappe T.A., Trappe S.W.* Human adipose and skeletal muscle tissue DNA, RNA, and protein content. *Journal of applied physiology*. 2021; 131(4): 1370–1379. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00343.2021>
 17. *Rahman M.M., Hossain K.F.B., Banik S., Sikder M.T., Akter M., Bondad S.E.C., Rahaman M. S., Hosokawa T., Saito T., Kurasaki M.* Selenium and zinc protections against metal-(oids)-induced toxicity and disease manifestations: A review. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2019; 168: 146–163. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.054>
 18. *Rogers A. B., Dintzis R. Z.* *Hepatobiliary System*. Editor(s): Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis, Kathleen S. Montine, Comparative Anatomy and Histology (Second Edition), Academic Press, 2018, 229-239, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802900-8.00013-0>.
 19. *Clarys J.P., Martin A.D., Drinkwater D.T.* Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Human biology*. 1984; 56(3): 459–473.
 20. *Tinkov A.A., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Polyakova V.S., Skalnaya A.A., Agletdinov E.F., Nikonorov A.A., Skalny A.V.* Early High-Fat Feeding Induces Alteration of Trace Element Content in Tissues of Juvenile Male Wistar Rats. *Biological trace element research*. 2017; 175(2): 367–374. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0777-1>
 21. *Schoettl T., Fischer I.P., Ussar S.* Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *The Journal of experimental biology*. 2018; 221(1): jeb162958. <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>
 22. *Rutkowski J.M., Davis K.E., Scherer P.E.* Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *The FEBS journal*. 2009; 276(20): 5738–5746. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07303.x>
 23. *Kawakami T., Sugimoto H., Furuichi R., Kadota Y., Inoue M., Setsu K., Suzuki S., Sato M.* Cadmium reduces adipocyte size and expression levels of adiponectin and Peg1/Mest in adipose tissue. *Toxicology*. 2010; 267(1-3): 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.07.022>
 24. *Kawakami T., Hanao N., Nishiyama K., Kadota Y., Inoue M., Sato M., Suzuki S.* Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012; 258(1): 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.004>
 25. *Rizzetti D.A., Corrales P., Piagette J.T., Uranga-Ocio J.A., Medina-Gomez G., Peçanha F.M., Vassallo D.V., Miguel M., Wiggers G.A.* Chronic mercury at low doses impairs white adipose tissue plasticity. *Toxicology*. 2019; 418: 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.02.013>
 26. *Klei L.R., Garciafigueroa D.Y., Barchowsky A.* Arsenic activates endothelin-1 Gi protein-coupled receptor signaling to inhibit stem cell differentiation in adipogenesis. *Toxicological sciences*. 2013; 131(2): 512–520. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs323>
 27. *Garciafigueroa D.Y., Klei L.R., Ambrosio F., Barchowsky A.* Arsenic-stimulated lipolysis and adipose remodeling is mediated by G-protein-coupled receptors. *Toxicological sciences*. 2013; 134(2): 335–344. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft108>
 28. *Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Skalny A.V., Aschner M., Suliburska J., Aaseth J.* Organotins in obesity and associated metabolic disturbances. *Journal of inorganic biochemistry*. 2019; 191: 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.11.002>

Поступила 19 ноября 2022 г.

CHEMOMETRIC APPROACH TO INVESTIGATION OF THE ROLE OF ADIPOSE TISSUE AS A TARGET FOR TOXIC METAL EFFECTS

© Authors, 2022

A.V. Skalny

Dr.Sc. (Med.), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov University;
Head of Department of Medical Elementology, RUDN University (Moscow, Russia)

E-mail: skalny3@microelements.ru

V.N. Nikolenko

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Human Anatomy, Sechenov University;
Head of Department General and Topographic Anatomy, Moscow State University (Moscow, Russia)

E-mail: nikolenko_v_n@staff.sechenov.ru

T.Kh. Fatkhudinov

Dr.Sc. (Med.), Head of Department of Histology, Cytology and Embryology, Institute of Medicine, RUDN University;
Director for Scientific Development, Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia)

E-mail: tfat@yandex.ru

Chang Jung-Su

PhD, Professor, Taipei Medical University (Taipei, Taiwan)

E-mail: susanchang@tmu.edu.tw

G.D. Morozova

Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Nutrition, Sechenov University (Moscow, Russia);
Junior Research Scientist, Golikov Research Center of Toxicology (Saint-Petersburg, Russia)

E-mail: morozova0826@gmail.com

G.V. Zolotenkova

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Forensic Medicine, Sechenov University;
Doctor – Forensic Medical Expert of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Bureau of SME (Moscow, Russia)

E-mail: zolotenkova_g_v@staff.sechenov.ru

Huang Shih-Yi

PhD, Professor, Graduate Institute of Metabolism and Obesity Sciences, Taipei Medical University (Taipei, Taiwan)

E-mail: sihuang@tmu.edu.tw

A.A. Tinkov

Dr.Sc. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Molecular Nutrition, Sechenov University;
Associate Professor, Department of Medical Elementology, RUDN University (Moscow, Russia)

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

The objective of the present study was to assess toxic metal content in human adipose tissue and evaluate patterns of toxic and essential trace element accumulation in adipose tissue compared to liver.

Material and methods. The samples of right-sided pararenal adipose tissue and right lobe of the liver were obtained from autopsy of 28 patients aged from 33 to 63 years old who died from complications of cardiovascular diseases.

Results. Assessment of toxic and essential element levels was performed using inductively-coupled plasma mass spectrometry. The obtained data demonstrate comparable levels of toxic metals in adipose tissue and liver. Specifically, no significant group difference in aluminium and arsenic content was observed between liver and adipose tissue. Lead and tin content in adipose tissue was 23% and 46% lower than that in liver, respectively. At the same time, the levels of cadmium and mercury in liver exceeded the respective values in adipose tissue by a factor of 2.6 and 4.5. In view of manyfold differences in total protein levels in adipose tissue and liver, toxic metal accumulation in adipocyte cytoplasm far exceeds that in hepatocytes.

Conclusion. Therefore, the obtained data demonstrate that adipose tissue may be considered as a target for toxic metal effects, thus underlying the epidemiological association between toxic metal exposure and obesity prevalence.

Key words: *adipose tissue; adipocyte; toxicity; arsenic; metals.*

For citation: Skalny A.V., Nikolenko V.N., Fatkhudinov T.Kh., Chang Jung-Su, Morozova G.D., Zolotenkova G.V., Huang Shih-Yi, Tinkov A.A. Chemometric approach to investigation of the role of adipose tissue as a target for toxic metal effects. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(12):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-12-01>