

# ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕТАЛЛОВ И МЕТАЛЛОИДОВ С МАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

## А.А. Тиньков

к.м.н., науч. сотрудник,  
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова (г. Ярославль);  
вед. науч. сотрудник,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)  
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

## О.П. Айсувакова

к.х.н., науч. сотрудник,  
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова (г. Ярославль)

## М.Г. Скальная

д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

## А.В. Скальный

д.м.н., профессор, зав. лабораторией,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва);  
зав. лабораторией,  
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова (г. Ярославль)

**Цель исследования** - определение концентрации металлов в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела и ожирением, изучение взаимосвязи сывороточной концентрации с маркерами метаболического риска.

**Материал и методы.** Проведено обследование 82 взрослых женщин с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25), а также 88 здоровых женщин соответствующего возраста (18,5 < ИМТ < 25). Определение концентрации металлов в сыворотке выполнено методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. В сыворотке также определены маркеры обмена углеводов, липидов, воспаления и окислительного стресса.

**Результаты.** Женщины с ожирением имели признаки метаболического синдрома, у них отмечались атерогенная дислипидемия, инсулинорезистентность, системное воспаление и окислительный стресс. Наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и других маркеров метаболического синдрома. Концентрации меди и алюминия в группе пациенток с ожирением превышала контрольные значения на 12 и 17% соответственно. Концентрация меди являлась достоверным предиктором увеличения ИМТ в регрессионных моделях ( $\beta=0,391$ ;  $p=0,008$ ), будучи отрицательно взаимосвязанной с величиной общей антиоксидантной активности сыворотки ( $\beta=-0,322$ ;  $p=0,032$ ) и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности ( $\beta=-0,241$ ;  $p=0,024$ ) после поправки на антропометрические параметры. При этом концентрации ванадия ( $\beta=-0,576$ ;  $p=0,027$ ) и хрома ( $\beta=-0,682$ ;  $p=0,036$ ) были обратно взаимосвязаны с концентрацией глюкозы натощак. Уровень цинка в сыворотке оказался наиболее значимым предиктором общей антиоксидантной активности ( $\beta=0,643$ ;  $p=0,003$ ).

**Выводы.** Изменения сывороточной концентрации металлов и металлоидов у пациентов с ожирением характеризуются тесной взаимосвязью с патогенетическими механизмами развития метаболического синдрома, включающими развитие инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, воспаления и окислительного стресса.

**Ключевые слова:** медь, алюминий, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия.

**Для цитирования:** Тиньков А.А., Айсувакова О.П., Скальная М.Г., Скальный А.В. Взаимосвязь сывороточной концентрации металлов и металлоидов с маркерами метаболического риска женщин с избыточным весом и ожирением. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(5):23–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-05-04>

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение представляет собой увеличение массы жировой ткани, представляющее риск для здоровья [1]. В частности, установлена патогенетическая взаимосвязь ожирения с риском развития ассоциированных метаболических нарушений, в первую очередь сахарного диабета 2-го типа, артериальной гиперто-

нии и атеросклероза, составляющих метаболический синдром. При этом связующими звеньями между данными патологиями являются эндокринная дисфункция жировой ткани, воспаление и окислительный стресс [2].

В ряде исследований показано нарушение обмена металлов и металлоидов при ожирении. Так, одним из состояний, ассоциированных с ожи-

рением, является железодефицит, возникающий вследствие секвестрации железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы [3]. Пациенты с морбидным ожирением также характеризуются высоким риском дефицита ряда эссенциальных микронутриентов, в первую очередь цинка [4].

Стоит отметить, что взаимосвязь между металлолигандным гомеостазом и ожирением не является односторонней. В частности, ряд металлов и металлоидов, прежде всего цинка, селена, хрома и ванадия, рассматривается в качестве протективных агентов вследствие их антиоксидантного эффекта и влияния на метаболизм углеводов и липидов [5]. Напротив, токсичные металлы способны нарушать функционирование жировой ткани, предрасполагая к развитию патологии, ассоциированной с ожирением [6].

В то же время данные, касающиеся особенностей изменений сывороточной концентрации химических элементов при ожирении и метаболическом синдроме, крайне противоречивы [7].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – определение концентрации металлов в сыворотке крови пациенток с избыточной массой тела и ожирением, а также изучение взаимосвязи сывороточной концентрации с маркерами метаболического риска.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 82 взрослых женщин с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 25), а также 88 здоровых женщин (контроль) соответствующего возраста (18,5 < ИМТ < 25). Несмотря на отсутствие достоверных различий в возрасте обследуемых, сравнительный анализ проводили методом ковариационного анализа с поправкой на возраст для полного исключения стороннего влияния данного параметра на результаты исследования. Измеряли массу тела и рост с последующим вычислением индекса массы тела по стандартной формуле. С использованием ртутного сфигмоманометра регистрировали величины систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, установленными в Хельсинкской декларации (1964), и ее последними поправками (2013). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова). Обследование и забор биоматериала производили

в клинике АНО «Центр биотической медицины» (ЛО-77-01-007851, Москва, РФ).

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак с использованием систем Vacuette (Greiner Bio-One International AG, Австрия) и последующим центрифугированием в течение 10 мин при 1800 об/мин для отделения сыворотки.

Для изучения метаболического профиля обследуемых, в сыворотке крови измеряли концентрации глюкозы, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП-ХС) и низкой (ЛПНП-ХС) плотности, триглицеридов, а также активности аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ соответственно). Также определяли активность *гамма*-глутамилтрансферазы (ГГТ), холинэстеразы (ХЭ), креатинина, мочевой кислоты (МК) и мочевины, рассматривающихся в качестве потенциальных маркеров метаболического синдрома. Определение данных параметров производили с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Randox Laboratories Ltd., Великобритания), применяя соответствующие калибраторы и стандарты. Спектрофотометрический анализ осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Tokyo Boeki Machinery Ltd., Япония).

У части обследуемых спектрофотометрически с использованием наборов Randox (Randox Laboratories Ltd., Великобритания) оценивали концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и общей антиоксидантной активности (ОАА) сыворотки крови, а также определяли концентрацию инсулина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов Thermo Fisher Scientific (Rockford, США). На основании полученных данных о концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по стандартной формуле

$$\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5.$$

Преаналитическую пробоподготовку образцов сыворотки к анализу на содержание металлов и металлоидов проводили посредством разведения образца сыворотки (100 мкл) подкисленным дилуэнтном (рН = 2,0, 1:15 v/v), содержащим в дистиллированной деионизированной воде 8% 1-бутанол, 0,8% Тритон X-100, 0,02% гидроксид тетраметиламмония и 0,02% ЭДТА.

Анализ содержания эссенциальных (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Se, V, Zn) и токсичных (Al, As, Cd, Hg, Ni, Pb) металлов и металлоидов в сыворотке крови выполняли методом масс-спектро-

метрии с индуктивно-связанной плазмой с технологией Dynamic Reaction Cell (ICP-DRC-MS) на приборе NexION 300D (Perkin Elmer Inc., США) оснащенный автоматическим дозатором ESISC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., США). Калибровку ICP-DRC-MS системы осуществляли с использованием растворов металлов с различной концентрацией, приготовленных из наборов Universal Data Acquisition Standards (Perkin Elmer Inc., США). Растворы иттрия и родия 10 мг/л, приготовленные на основе наборов Pure Single-Element Standard (Perkin Elmer Inc., США), использовали для внутренней онлайн-стандартизации. Контроль качества анализа химических элементов в сыворотке крови проводили с использованием референтных образцов сыворотки крови двух уровней ClinChek® Plasma Control, lyophil., for Trace Elements, No.8885 (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Германия). Соответствие фактических значений сертифицированным (recovery rate) для всех элементов находилось в интервале 85–110%.

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 для ОС Windows (Statsoft, Tulsa, OK, США). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Вследствие отсутствия гауссовского распределения, данные лабораторных анализов представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала (IQR). Для проведения группового сравнения данные подвергали log-трансформации с последующим использованием ковариационного анализа (ANCOVA) с поправкой на значения возраста и ис-

пользованием критерия наименьшей значимости Фишера (Fisher's LSD test). Для оценки взаимосвязи между уровнем металлов и металлоидов в сыворотке крови обследуемых и маркерами метаболического риска использовали множественный линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст, рост, массу тела и величину ИМТ. Результаты проведенных статистических тестов считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа антропометрических характеристик (табл. 1) показали, что обследуемые с избыточной массой тела и ожирением ожидаемо характеризовались превышением массы тела и величины ИМТ соответственно на 31 и 39% по сравнению с контрольной группой. Величина САД и ДАД у женщин с избыточным весом достоверно превышала контрольные значения на 10%.

Наряду с различиями в антропометрических характеристиках, обследуемые с избытком массы тела характеризовались изменением липидного спектра сыворотки (табл. 2). В частности, концентрация общего холестерина и ЛПНП-ХС в данной группе превышала контрольные значения на 7 и 21% соответственно. Несмотря на выраженную тенденцию к снижению концентрации ЛПВП-ХС, наблюдаемое 14%-ное снижение данного показателя в группе женщин с избытком массы тела не являлось достоверным. Ожирение также сопровождалось 56%-ным повышением концентрации ТАГ в сыворотке крови относительно показателя у лиц с нормальной массой тела.

**Таблица 1. Антропометрические показатели и величина артериального давления у обследуемых с различным индексом массы тела**

Параметр	Контроль	ИМТ > 25	<i>p</i> value
Масса тела, кг	68,8 ± 12,7	89,9 ± 12,2	< 0,001*
Рост, см	170 ± 8,5	172 ± 8,6	0,122
Возраст, лет	44 ± 7,1	44,6 ± 7,5	0,578
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,9 ± 1,8	30,4 ± 4,1	< 0,001*
САД, мм рт. ст.	111,7 ± 14,5	122,6 ± 11,4	< 0,001*
ДАД, мм рт. ст.	72,5 ± 9,8	79,7 ± 8,7	< 0,001*
ЧСС, уд/мин	69,5 ± 6,3	71,5 ± 8,1	0,221

Примечание: данные представлены в виде средней и стандартного отклонения; \* – достоверность отличий при  $p < 0,05$  (ANCOVA).

**Таблица 2. Маркеры метаболического риска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением**

Параметр	Контроль	ИМТ > 25	p value
ОХС, ммоль/л	4,96 (4,13 – 5,6)	5,33 (4,75–6,12)	0,021*
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,61 (1,28–1,89)	1,39 (1,28–1,72)	0,085
ЛПНП-ХС, ммоль/л	2,68 (2,13–3,3)	3,25 (2,59–3,92)	0,002*
ТАГ, ммоль/л	0,7 (0,57–1,03)	1,09 (0,73–1,44)	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,36 (4,87–5,84)	5,63 (5,25–6)	0,012*
Инсулин, мкМЕд/мл	7,35 (3,4–12,35)	13,3 (6,8–20,7)	0,006*
НОМА-IR	1,98 (0,76–2,6)	3,41 (1,9–5)	0,003*
АЛТ, Ед/л	17,8 (14,9–24,88)	21,44 (16,73–32,42)	0,005*
АСТ, Ед/л	19,99 (17,87–23,98)	20,82 (18,13–25,36)	0,479
ХЭ, МЕд/л	6,14 (5,5–7,51)	7,83 (6,83–9,03)	< 0,001*
ГГТ, Ед/л	12,06 (9,89–18,52)	19,44 (12,65–34,54)	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	75,79 (67,03–85,15)	88,38 (77,17–93,28)	0,003*
МК, мкмоль/л	185,6 (147,6–239,7)	246,9 (193,2–303,0)	< 0,001*
Мочевина, ммоль/л	4,4 (3,41–5,74)	5,49 (4,76–6,23)	< 0,001*
СРБ, мг/л	0,32 (0,22–0,43)	0,60 (0,35–0,81)	< 0,001*
ОАА, ммоль/л	2 (1,7–2,35)	1,8 (1,3–2,1)	0,026*

Примечание: данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала; \* – достоверность отличий при  $p < 0,05$  (ANCOVA).

**Таблица 3. Концентрация металлов в сыворотке крови (мкг/мл) пациентов с ожирением и контрольных обследуемых**

Элемент	Контроль	ИМТ > 25	p value
Al	0,061 (0,049 – 0,07)	0,072 (0,058–0,082)	0,038*
As	0,0029 (0,0021–0,005)	0,003 (0,0021–0,0046)	0,472
Ca	92,3 (79,1–99,2)	93,3 (78,6–98,5)	0,825
Co	0,0005 (0,0003–0,0007)	0,0005 (0,0003–0,0006)	0,082
Cr	0,0052 (0,0043–0,0064)	0,0061 (0,0048–0,0072)	0,068
Cu	1,01 (0,92–1,16)	1,14 (1,01–1,3)	<0,001*
Fe	1,18 (0,92–1,46)	1,15 (0,83–1,42)	0,158
Mg	21,95 (19,97–22,93)	21,49 (19,76–23,2)	0,557
Mn	0,0021 (0,0008–0,0026)	0,0018 (0,0008–0,0026)	0,457
Ni	0,0025 (0,002–0,0032)	0,0023 (0,0019–0,0031)	0,152
Se	0,108 (0,077–0,129)	0,106 (0,078–0,124)	0,493
V	0,0031 (0,0028–0,0033)	0,003 (0,0027–0,0032)	0,912
Zn	0,933 (0,82–1,051)	0,899 (0,818–1,01)	0,313

Примечание: данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала; \* – достоверность отличий при  $p < 0,05$  (ANCOVA).

Значительные изменения были выявлены и в случае метаболизма углеводов (табл. 2). В частности, отмечено статистически значимое увеличение концентрации глюкозы у пациентов с ожирением на 5% по сравнению с контрольными показателями. В то же время ожирение сопровождалось повышением циркулирующего уровня инсулина и величины НОМА-IR на 81 и 72% соответственно.

У лиц с ожирением отмечалось увеличение концентрации маркеров метаболического синдрома. В частности, установлено повышение активности АЛТ и ХЭ на 20 и 27% относительно соответствующих контрольных значений. Наиболее выраженное увеличение было выявлено в случае ГГТ, составляющее более чем 60% от нормальных значений. Концентрация креатинина, мочевой кислоты и мочевины у пациентов с ожирением превышала контрольные значения на 17, 33 и 25% соответственно. Циркулирующий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов также был выше соответствующих значений в группе контроля на 88%. На фоне развития инсулинорезистентности и системной воспалительной реакции у обследуемых с ожирением также имело место достоверное 10%-ное снижение общей антиоксидантной активности сыворотки.

Результаты анализа сыворотки крови методом ИСП-МС (табл. 3) показали, что наиболее выраженные изменения отмечались в случае сывороточной концентрации меди и алюминия, характеризующейся увеличением по сравнению со значениями в группе контроля на 12 и 17% соответственно. Обращает на себя внимание тенденция к повышению уровня хрома и снижению концентрации кобальта в сыворотке крови при ожирении. Скольнибудь значимых изменений уровня других элементов в сыворотке крови выявлено не было. При этом концентрация кадмия, ртути и свинца в образцах сыворотки обследуемых как контрольной группы, так и группы наблюдения находилась в большинстве случаев ниже предела обнаружения, в связи с чем данные не включены в анализ.

Множественный регрессионный анализ показал, что сывороточная концентрация меди ( $\beta = 0,391$ ;  $p = 0,008$ ) и кальция ( $\beta = 0,349$ ;  $p = 0,040$ ) являлась положительным предиктором увеличения ИМТ после поправки на возраст обследуемых.

Также была изучена взаимосвязь между уровнем химических элементов в сыворотке крови и метаболическими параметрами. Как хром ( $\beta = -0,682$ ;  $p = 0,036$ ), так и ванадий ( $\beta = -0,576$ ;  $p =$

$0,027$ ) характеризовались обратной взаимосвязью с концентрацией глюкозы в сыворотке. Единственным достоверным предиктором уровня инсулина и, как следствие, величины НОМА-IR являлся уровень цинка в сыворотке крови.

Сывороточная концентрация металлов также была связана с маркерами метаболизма липидов. Концентрация кобальта являлась отрицательным предиктором уровня ЛПНП-ХС ( $\beta = -0,206$ ;  $p = 0,039$ ). Уровень ЛПВП-ХС был напрямую взаимосвязан с концентрацией кальция ( $\beta = 0,222$ ;  $p = 0,030$ ), тогда как значения меди ( $\beta = -0,241$ ;  $p = 0,024$ ) и цинка ( $\beta = -0,250$ ;  $p = 0,007$ ) являлись отрицательными предикторами. Стоит отметить, что уровень изученных металлов не был достоверно взаимосвязан с концентрацией общего холестерина и ТАГ. Уровень цинка ( $\beta = 0,643$ ;  $p = 0,003$ ) являлся достоверно взаимосвязан с общей антиоксидантной активностью сыворотки крови, тогда как сывороточная концентрация меди ( $\beta = -0,322$ ;  $p = 0,032$ ) и марганца ( $\beta = -0,433$ ;  $p = 0,027$ ) являлась негативным предиктором в построенных регрессионных моделях.

Результаты проведенного исследования выявили взаимосвязь между ожирением и повышением концентрации меди в сыворотке крови. При этом медь, а также ряд других металлов характеризовались достоверной взаимосвязью с маркерами метаболического риска. Выявлена тесная ассоциация между концентрацией металлов, в первую очередь цинка, с антиоксидантной активностью сыворотки крови обследуемых. В целом же результаты анализа лабораторных параметров у пациентов с ожирением свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, системной воспалительной реакции и окислительного стресса, которые являются патогенетическими механизмами и компонентами метаболического синдрома [2].

Полученные данные нарушений обмена меди в целом согласуются с результатами ранее проведенных исследований, указывающих на повышение уровня меди в организме лиц с ожирением [8]. При этом как сывороточная концентрация, так и поступление меди с пищей были ассоциированы с концентрацией С-реактивного белка [9]. Экспериментальные исследования также указывают на потенциальную роль меди в патогенезе ожирения. В частности, показано, что ожирение сопровождается увеличением содержания меди в организме, а также корреляцией уровня металла с величиной

ИМТ, концентрацией лептина и инсулина [10]. Ранее проведенные нами работы показали, что медь способна потенцировать адипогенный эффект высокожировой диеты [11]. Несмотря на то, что уровень меди в сыворотке связан с системным воспалением посредством увеличения ИМТ, ионы меди способны проявлять провоспалительный эффект вследствие активации фактора транскрипции NF-κB и экспрессии таргетных генов [12]. Важно также отметить значимость антагонизма меди и цинка в развитии воспаления [13] и инсулинорезистентности [14].

Увеличение концентрации алюминия в сыворотке крови обследуемых согласуется с результатами ранее проведенного исследования, указывающего на увеличение уровня данного металла в моче и волосах пациентов с ожирением и его взаимосвязь с ассоциированными метаболическими нарушениями [15]. Предположительно, потенциальная роль алюминия в патогенезе ожирения может быть обусловлена развитием митохондриальной дисфункции, нарушением функционирования карнитинового челнока и β-окисления жирных кислот, что способствует кумуляции липидов [16].

Выявленная отрицательная взаимосвязь между сывороточной концентрацией хрома и ванадия с величиной гликемии обусловлена ролью данных металлов в модуляции передачи инсулина [17, 18].

Несмотря на отсутствие достоверных, ассоциированных с ожирением изменений концентрации цинка в сыворотке крови, данный металл характеризовался тесной взаимосвязью с величиной общей антиоксидантной активности сыворотки, что указывает на роль металла в функционировании антиоксидантной системы, в том числе и посредством влияния на фактор транскрипции Nrf2 [19]. Интересно отметить, что уровень цинка был положительно связан с концентрацией инсулина и, как следствие, индексом инсулинорезистентности НОМА. Данное обстоятельство может быть связано с ролью  $Zn^{2+}$  в синтезе и секреции инсулина [20].

Сывороточная концентрация кобальта имела тенденцию к снижению при ожирении, также будучи обратно ассоциированной с атерогенными сдвигами липидного спектра. Shao et al. (2017) также выявил обратную взаимосвязь между экскрецией кобальта с мочой и риском развития ожирения у детей и подростков [21]. Возможным механизмом может быть непосредственное влияние кобальта на физиологию жировой ткани, обуславливающее протективный эффект металла в отно-

шении метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением [22].

## ВЫВОДЫ

Изменения сывороточной концентрации металлов и металлоидов у пациентов с ожирением характеризуются тесной взаимосвязью с патогенетическими механизмами развития метаболического синдрома, включающими развитие инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, воспаления и окислительного стресса.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377:13–27.
2. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15:6184–6223.
3. Nikonorov A.A., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. et al. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 30:207–214.
4. de Luis D.A., Pacheco D., Izaola O. et al. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2013; 9:323–327.
5. Panchal S.K., Wanyonyi S., Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19:10.
6. Park S.S., Skaar D.A., Jirtle R.L. et al. Epigenetics, obesity and early-life cadmium or lead exposure. *Epigenomics.* 2017; 9:57–75.
7. Robberecht H., De Bruyne T., Hermans N. Biomarkers of the metabolic syndrome: Influence of minerals, oligo- and trace elements. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 43:23–28.
8. Kim H.N., Song S.W. Concentrations of chromium, selenium, and copper in the hair of viscerally obese adults are associated with insulin resistance. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 158:152–157.
9. Bo S., Durazzo M., Gambino R. et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J. Nutr.* 2008; 138:305–310.
10. Yang H., Liu C.N., Wolf R.M. et al. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics.* 2019; 11:1363–1371.
11. Tinkov A.A., Polyakova Vikonorov A.A. Chronic administration of iron and copper potentiates adipogenic effect of high fat diet in Wistar rats. *Biomaterials.* 2013; 26:447–463.
12. Persichini T., Percario Z., Mazzon E. et al. Copper activates the NF-κB pathway in vivo. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006; 8:1897–1904.
13. Malavolta M., Giacconi R., Piacenza F. Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology.* 2010; 11:309–319.

14. Björklund G., Dadar M., Pivina L. et al. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr. Med. Chem.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190902122155>.
15. Tinkov A.A., Skalnaya M.G., Aaseth J. et al. Aluminium levels in hair and urine are associated with overweight and obesity in a non-occupationally exposed population. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019; 56:139–145.
16. Mailloux R.J., Lemire J., Appanna V.D. Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Exp. Cell. Res.* 2011; 317:2231–2238.
17. Feng W., Liu Y., Fei F. et al. Improvement of high-glucose and insulin resistance of chromium malate in 3T3-L1 adipocytes by glucose uptake and insulin sensitivity signaling pathways and its mechanism. *RSC Adv.* 2019; 9:114–127.
18. Treviño S., Diaz A., Sánchez-Lara E. et al. Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019; 188:68–98.
19. Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A. et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J. Physiol. Sci.* 2018. 68:19–31.
20. Maret W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2017; 22:1.
21. Shao W., Liu Q., He X. et al. Association between level of urinary trace heavy metals and obesity among children aged 6–19 years: NHANES 1999–2011. *Environ. Sci. Poll. Res.* 2017; 24:11573–11581.
22. Kawakami T., Hanao N., Nishiyama K. 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. Pharm.* 2012; 258:32–42.

Поступила 20 марта 2020 г.

## RELATIONSHIP BETWEEN SERUM METAL AND METALLOID LEVELS WITH METABOLIC RISK MARKERS IN OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN

© Authors, 2020

### A.A. Tinkov

Ph.D. (Med.), Research Scientist, Yaroslavl State University (Yaroslavl);  
Leader Research Scientist, Sechenov University; Peoples' Friendship University of Russia (Moscow)  
E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

### O.P. Ajsuvakova

Ph.D. (Chem.), Research Scientist, Yaroslavl State University (Yaroslavl)

### M.G. Skalnaya

Dr.Sc. (Med.), Professor, Chief Research Scientist,  
Sechenov University (Moscow)

### A.V. Skalny

Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Yaroslavl State University;  
Head of Laboratory, Sechenov University (Moscow);  
Head of Department, Yaroslavl State University (Yaroslavl)

**The objective** of the present study was to assess serum metal and metalloid levels in patients with overweight and obesity, as well as evaluation of its association with metabolic risk markers.

**Material and methods.** A total of 82 adult women with overweight and obesity (BMI > 25), as well as 88 lean (18.5 < BMI < 25) controls were examined. Assessment of serum metal levels was performed using inductively-coupled plasma mass-spectrometry. Serum was also used for evaluation of markers of lipid and carbohydrate metabolism, as well as inflammation and oxidative stress.

**Results.** The obtained data demonstrate that patients with obesity were characterized by at herogenic dyslipidemia, insulin resistance, systemic inflammation, as well as oxidative stress. A significant increase in alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyl transferase, and cholinesterase activity was observed. Serum copper and aluminium levels in overweight and obese subjects exceeded the control values by 12% and 17%, respectively. Copper concentration was also considered as a positive predictor of increased BMI ( $\beta=0.391$ ;  $p=0.008$ ) in regression models, being also negatively interrelated with total antioxidant activity ( $\beta=-0.322$ ;  $p=0.032$ ) and high-density lipoprotein cholesterol ( $\beta=-0.241$ ;  $p=0.024$ ) after adjustment for anthropometric parameters. At the same time, serum vanadium ( $\beta=-0.576$ ;  $p=0.027$ ) and chromium ( $\beta=-0.682$ ;  $p=0.036$ ) were inversely associated with fasting glucose concentration. Zinc level was considered as the most significant predictor of total antioxidant activity ( $\beta=0.643$ ;  $p=0.003$ ).

**Conclusion.** Therefore, serum metal and metalloid levels in patients with obesity are associated with pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome including insulinresistance, at herogenic dyslipidemia, inflammation, and oxidative stress.

**Key words:** copper, aluminium, metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia.

**For citation:** Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Skalny A.V. Relationship between serum metal and metalloid levels with metabolic risk markers in overweight and obese women. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020;23(5):23–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-05-04>