

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И МЕТАЛЛО-ЛИГАНДНЫЕ ФОРМЫ ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR

Нотова С.В.¹,
Маршинская О.В.^{1,2},
Казакова Т.В.^{1,2},
Шейда Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии (460018, г. Оренбург, просп. Победы, 13, Россия)

² ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук» (460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Маршинская Ольга Владимировна,
e-mail: m.olja2013@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Во всём мире отмечается стремительный рост числа людей, страдающих различными формами нарушения углеводного и липидного обмена. Современные исследования показывают, что транспорт, распределение, экскреция и накопление химических элементов при данных видах нарушения обмена изменяются по-разному и неодинаково влияют на дальнейшее состояние организма.

Цель исследования. Оценить уровень макро- и микроэлементов в сыворотке крови и печени, а также содержание металло-лигандных форм цинка в сыворотке крови у крыс линии Wistar в условиях высококалорийной диеты.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента было отобрано 30 крыс-самцов, из которых были сформированы две группы: контрольная (n = 15) и опытная (n = 15). Животные контрольной группы получали основной рацион (270 ккал/100 г), а животные опытной группы – высококалорийную диету. В ходе эксперимента калорийность диеты опытной группы ступенчато увеличивалась от калорийности общего рациона. В ходе исследования оценивали массу тела, биохимические параметры крови и мочи. Анализ макро- и микроэлементов в образцах проводился с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Определение содержания индивидуальных соединений цинка в сыворотке крови проводился на комбинации хроматографа и масс-спектрометра.

Результаты. Установлено, что высококалорийная диета приводила к снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению содержания ванадия в сыворотке крови. В печени отмечалось снижение уровня лития и увеличение уровня кальция, ванадия, хрома, железа, цинка, кобальта. При оценке химических форм цинка в сыворотке крови фиксировалось процентное увеличение альбуминовой фракции на фоне снижения аминокислотных комплексов и низкомолекулярных форм цинка.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что высококалорийная диета приводит к дисбалансу химических элементов, что может служить одним из пусковых механизмов дизрегуляции ряда физиологических функций организма.

Ключевые слова: микроэлементы, цинк, высококалорийная диета, избыточный вес, анализ содержания химических форм элементов

Статья получена: 04.07.2022

Статья принята: 31.01.2023

Статья опубликована: 02.03.2023

Для цитирования: Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В., Шейда Е.В. Влияние высококалорийной диеты на содержание химических элементов и металло-лигандные формы цинка в сыворотке крови и печени крыс линии Wistar. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 29-39. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.4

THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET ON THE TOTAL CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS AND METAL-LIGAND FORMS OF ZINC IN THE BLOOD SERUM AND LIVER OF WISTAR RATS

Notova S.V.¹,
Marshinskaia O.V.^{1,2},
Kazakova T.V.^{1,2},
Sheida E.V.¹

¹ Orenburg State University,
Institute of Bioelementology
(Pobedy ave. 13, Orenburg 460018,
Russian Federation)

² Federal Research Centre of Biological
Systems and Agrotechnologies
of the Russian Academy of Sciences
(9 Yanvarya str. 29, Orenburg 460000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Marshinskaya,
e-mail: m.olja2013@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Worldwide, there is a rapid increase in the number of people suffering from various forms of carbohydrate and lipid metabolism disorders. Modern studies show that the transport, distribution, excretion and accumulation of chemical elements in these types of metabolic disorders change in different ways and affect the further functional state of the body differently.

The aim. To evaluate the level of macro- and microelements in the blood serum and liver, as well as the content of metal-ligand forms of zinc in the blood serum of a Wistar rat in a high-calorie diet.

Materials and methods. Thirty male rats were selected for the experiment, from which two groups were formed: control (n = 15) and experimental (n = 15). The animals of the control group received the basic diet (270 kcal/100 g), and the animals of the experimental group received a high-calorie diet. During the experiment, the caloric content of the diet of the experimental group gradually increased from the caloric content of the total diet. During the study, body weight, biochemical parameters of blood and urine were evaluated. The analysis of macro- and microelements in the samples was carried out using inductively coupled plasma mass spectrometry. Determination of the content of individual zinc compounds in blood serum was carried out using a combination of a chromatograph and a mass spectrometer.

Results. It was found that a high-calorie diet led to a decrease in the level of iron, chromium, iodine, zinc, potassium, calcium, and an increase in vanadium in blood serum. In the liver, there was a decrease in the level of lithium and an increase in the level of calcium, vanadium, chromium, iron, zinc, cobalt. When assessing the chemical forms of zinc in the blood serum, a percentage increase in the albumin fraction was recorded against the background of a decrease in amino acid complexes and low-molecular-weight forms of zinc.

Conclusion. The data obtained suggest that a high-calorie diet leads to an imbalance of chemical elements, which can serve as one of the triggers for dysregulation of a number of physiological functions of the body.

Key words: trace elements, zinc, high-calorie diet, overweight, obesity, speciation analysis

Received: 04.07.2022
Accepted: 31.01.2023
Published: 02.03.2023

For citation: Notova S.V., Marshinskaia O.V., Kazakova T.V., Sheida E.V. The effect of a high-calorie diet on the total content of chemical elements and metal-ligand forms of zinc in the blood serum and liver of Wistar rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(1): 29-39. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.4

ВВЕДЕНИЕ

Во всём мире отмечается стремительный рост числа людей, страдающих различными формами нарушения углеводного и липидного обмена [1, 2]. Данная группа людей имеет повышенный риск развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, а также ряда других заболеваний [3]. Способность организма эффективно адаптировать метаболизм в зависимости от потребностей и потребления питательных веществ известна как метаболическая гибкость [4]. Основой для поддержания нормального метаболизма организма является полноценное питание. Однако рацион современного человека характеризуется беспрецедентно высоким уровнем потребления высококалорийной пищи [5]. Несмотря на повышенную калорийность питания, такой рацион не соответствует рекомендуемым диетическим требованиям по потреблению нутриентов [6]. Неправильное питание в сочетании с гиподинамией снижает метаболическую гибкость организма [7].

Фундаментальные и клинические исследования показывают, что транспорт, распределение, экскреция и накопление химических элементов при различных формах нарушения углеводного и липидного обмена изменяются по-разному и неодинаково влияют на дальнейшее состояние организма [8, 9]. Это связано с тем, что элементный гомеостаз является частной формой общей гомеостатической системы организма, изменения которой приводят к нарушению молекулярных механизмов адаптации [10]. До недавнего времени элементный гомеостаз оценивали по общему содержанию химических элементов в различных биосубстратах. Однако исследования последних лет показали, что изменения уровня микроэлементов даже в диапазоне нормальных значений сопровождаются их перераспределением по различным фракциям [11]. Таким образом, метаболические нарушения могут возникнуть в результате не только дефицита или избытка определённого элемента, но и из-за взаимодействия между различными ионами металлов и наличия металлосвязывающих (хелатирующих) агентов [12, 13]. Современные исследования подтверждают, что изменение соотношений форм нахождения химических элементов в биологических системах, является основным пусковым механизмом регуляции или дисрегуляции многих физиологических функций живых организмов [14, 15]. Известно, что дефицит цинка является фактором риска развития ожирения и диабета. Изучение содержания цинка имеет важное значение, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биохимические и физиологические процессы, включая транспорт Zn^{2+} в печень и другие органы; участие в процессах цитотоксичности и воспаления, дезактивации свободных радикалов и т. д. Однако подавляющее большинство работ посвящено лишь определению общего уровня химических элементов в отдельных биосубстратах, что не позволяет провести детальную оценку обмена веществ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень макро- и микроэлементов в сыворотке крови и печени, а также содержание металло-лигандных форм цинка в сыворотке крови у крыс линии Wistar в условиях высококалорийной диеты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН». Эксперимент выполнен на крысах линии Wistar в соответствии с протоколами Женевской конвенции и принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»). Дизайн эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН».

Для проведения эксперимента было отобрано 30 крыс-самцов, из которых были сформированы две группы: контрольная ($n = 15$) и опытная ($n = 15$). Все лабораторные животные на начало эксперимента были одного возраста (12 недель). Животные контрольной группы получали основной рацион, а животные опытной группы – высококалорийную диету. Основным рационом включал в себя полнорационный гранулированный корм, который соответствовал ГОСТ-Р 50258-92 (комбикорма полнорационные для лабораторных животных). Общая калорийность рациона составляла 270 ккал/100 г (20 % белков, 10 % жиров и 70 % углеводов). Для моделирования состояния нарушений углеводного и липидного обмена использовали высококалорийную диету. Сочетание большого количества углеводов и жиров разного происхождения более точно имитирует диету человека [16], в связи с этим диета основана на добавлении к общему сбалансированному рациону свиного сала, кокосового и подсолнечного масел, в качестве питья использовали 10%-ный раствор фруктозы. Все составляющие рациона измельчались в гомогенную смесь, затем формировались гранулы, которые в последующем высушивались в духовом шкафу при 25 °С. В ходе эксперимента калорийность диеты ступенчато увеличивалась на 30 % (1–4-я недели), 60 % (5–8-я недели) и 90 % (9–12-я недели) от калорийности общего рациона (табл. 1). Ступенчатую диету использовали для постепенного увеличения массы тела с целью снижения стрессовой реакции организма при увеличении калорийности питания. Количество потребляемого корма составляло 30 г на одну крысу, что соответствует суточной потребности в еде для данного вида лабораторных животных. На протяжении всего эксперимента, как в опытной, так и в контрольной группах, отмечалась полная поедаемость кормов.

Каждые 4 недели проводилось обследование животных, включающее оценку массы тела, биохимических па-

ТАБЛИЦА 1
СОСТАВ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
(НА 100 Г КОРМА)

Показатели	1–4-я недели	5–8-я недели	9–12-я недели
Калорийность, ккал	351	430	506
Белки, %	17,2	14,5	12,1
Жиры, %	20,8	32	42,3
Углеводы, %	62	53,5	45,6

TABLE 1
THE COMPOSITION OF A HIGH-CALORIE DIET
(PER 100 G OF FEED)

раметров крови и мочи, что позволяло оценить степень развития нарушений углеводного и липидного обмена в эксперименте. По окончании учётного периода животные выводились из эксперимента для забора биоматериала с целью оценки действия высококалорийной диеты на организм лабораторных животных.

Скрининговые исследования для оценки степени развития нарушений углеводного и липидного обмена проводили посредством определения уровня глюкозы в пероральном глюкозотолерантном тесте, общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов и коэффициента атерогенности с помощью биохимического экспресс-анализатора CardioChek (Polymer Technology System, США). Анализ мочи производился с помощью полуавтоматического анализатора Combilyzer 13 (Human, Германия) с использованием тест-полосок Combina 13 по следующим показателям: цвет, объём, прозрачность, pH, удельный вес, эритроциты, лейкоциты, глюкоза, уробилиноген, белок, кетоны, креатинин.

Анализ макро- и микроэлементов в образцах сыворотки крови и печени лабораторных животных проводился с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Elan 9000 (ICP-MS, PerkinElmer, США). Определение содержания индивидуальных соединений цинка в сыворотке крови с высоко- и низкомолекулярными биологическими лигандами проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (HPLC-ICP-DRC-MS) на комбинации хроматографа PerkinElmer S200 (PerkinElmer, США) и масс-спектрометра Elan 9000 (PerkinElmer, США).

Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению была отклонена во всех случаях с вероятностью 95 %, что обосновало применение непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязи между параметрами оценивали при помощи метода ранговых корреляций Спирмена. Коэффициенты корреляции оценивались следующим образом: менее 0,3 – слабая связь, от 0,3 до 0,5 – умеренная, от 0,5 до 0,7 – значительная, от 0,7 до 0,9 – сильная и более

0,9 – очень сильная. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критическим уровнем значимости принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что при ступенчатом увеличении калорийности рациона статистически значимо увеличивалась масса тела лабораторных животных опытной группы относительно контрольной группы (рис. 1). К 4-й неделе эксперимента масса тела животных опытной группы увеличилась на 9,8 %, к 8-й неделе – на 30 % и к 12-й неделе – на 44,6 %.

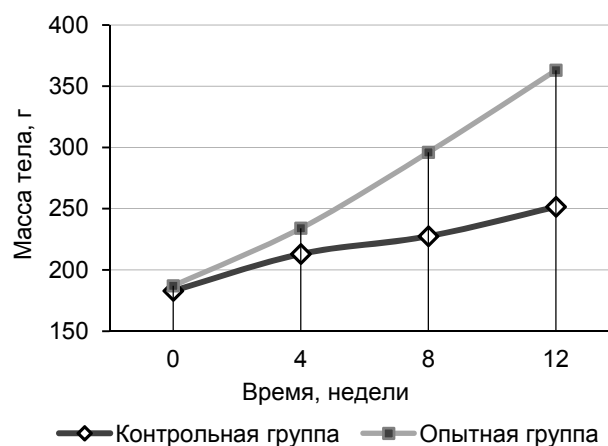


РИС. 1.
Влияние высококалорийной диеты на динамику массы тела крыс: ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 1.
The effect of a high-calorie diet on the dynamics of body weight of rats: ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

По результатам биохимического анализа крови к концу исследования было установлено статистически значимое ($p \leq 0,01$) увеличение уровня глюкозы

ТАБЛИЦА 2
ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
НА БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ КРЫС
(12 НЕДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТА)

TABLE 2
THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET
ON THE BIOCHEMICAL ANALYSIS OF RAT BLOOD
(12 WEEKS OF EXPERIMENT)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (4,83–5,15)	7,55 (7,43–7,68)**
Холестерин, ммоль/л	1,6 (1,56–1,64)	2,25 (2,13–2,45)**
ЛПВП, ммоль/л	0,98 (0,97–0,99)	0,72 (0,69–0,74)**
Триглицериды, ммоль/л	0,59 (0,48–0,69)	1,34 (1,28–1,4)**
Коэффициент атерогенности	0,64 (0,61–0,71)	2,17 (1,97–2,35)**

Примечание. ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$).

на 52,5 %, общего холестерина – на 40,6 %, триглицеридов – на 127 %, повышение коэффициента атерогенности на 239 % и снижение уровня ЛПВП на 26,5 % у животных опытной группы относительно контрольной группы (табл. 2). Данные изменения носили не спонтанный характер, а имели тенденцию к постепенному изменению, начиная с 4-й недели эксперимента.

Результаты перорального глюкозотолерантного теста к 12 неделям эксперимента показали существенные различия между опытной и контрольной группами. Уровень глюкозы после нагрузки в контрольной группе стал снижаться после 30-й минуты и к 120-й минуте возвращался к практически исходным значениям; в то время как в опытной группе снижение начиналось только после 60-й минуты (рис. 2).

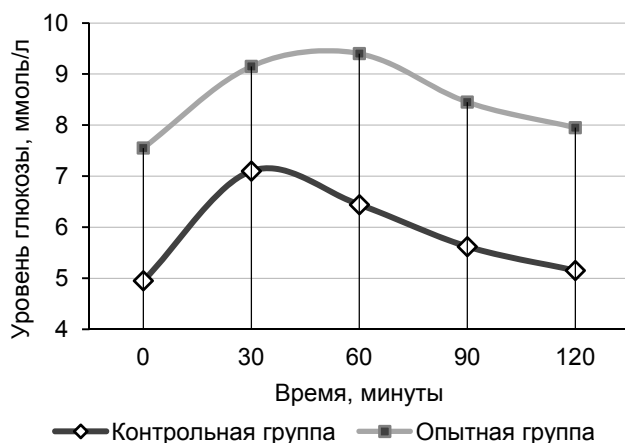


РИС. 2.
Влияние высококалорийной диеты на уровень глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (12 недель эксперимента): ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 2.
The effect of a high-calorie diet on glucose levels in an oral glucose tolerance test (12 weeks of experiment): ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

Результаты клинического и биохимического анализа мочи не претерпели значительных статистических изменений на всех этапах эксперимента и находились в пределах нормальных значений (табл. 3).

Известно, что макро- и микроэлементы играют важную роль в нормальном функционировании углеводного и липидного обмена [17], в связи с чем было изучено содержание химических элементов в сыворотке крови лабораторных животных. В опытной группе относительно контроля отмечалось статистически значимое снижение уровня железа (Fe) на 30 %, хрома (Cr) – на 20 %, йода (I) – на 18 %, цинка (Zn) – на 11 %, калия (K) – на 8,3 %, кальция (Ca) – на 6,3 % и увеличение ванадия (V) на 5,3 % (рис. 3).

Печень является ключевым органом гомеостаза, метаболическая роль которой заключается в обмене ряда нутриентов, включая и химические элементы [18]. В связи с этим также было оценено содержание химических элементов в тканях печени. В опытной группе крыс отмечалось статистически значимое снижение уровня лития (Li) на 39,7 % и увеличение уровня Zn на 4,3 %, Ca – на 32,4 %, V – на 33,3 %, Cr – на 45,2 %, Fe – на 53,4 %, и кобальта (Co) – на 74,4 % (рис. 4).

В ходе корреляционного анализа между химическими элементами сыворотки крови и печени была установлена следующая закономерность: у животных опытной группы в результате воздействия высококалорийной диеты фиксировалось снижение ряда химических элементов в сыворотке крови, что приводило к их увеличению в печени (железа, хрома, йода, натрия, цинка, кальция) и наоборот (марганец). Сильная отрицательная корреляция наблюдалась для железа ($r = -0,728$), значительная корреляция – для хрома ($r = -0,654$) и кальция ($r = -0,679$), умеренная корреляция – для йода ($r = -0,456$), слабая корреляционная связь – для натрия ($r = -0,227$), цинка ($r = -0,171$) и марганца ($r = 0,116$). Одинаковую тенденцию к изменению, как в сыворотке крови, так и в печени, имели литий, селен, бор, магний, калий, фосфор, медь, ванадий, кобальт.

Известно, что дефицит цинка является фактором риска развития ожирения и диабета [19]. В связи с этим

ТАБЛИЦА 3
ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
НА КЛИНИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
(12 НЕДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТА)

TABLE 3
THE EFFECT OF A HIGH-CALORIE DIET ON CLINICAL
AND BIOCHEMICAL URINALYSIS OF LABORATORY
ANIMALS (12 WEEKS OF EXPERIMENT)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Цвет	жёлтая	жёлтая
Объём, мл	2,1 (1,8–2,1)	2 (1,9–2,1)
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
pH	7,4 (7,3–7,5)	7,4 (7,3–7,5)
Удельный вес, отн. ед.	1,05	1,07
Эритроциты, ед./мкл	0	0
Лейкоциты, ед./мл	0	0
Глюкоза, ммоль/л	0	0
Уробилиноген, ммоль/л	0,2 (0,18–0,24)	0,22 (0,19–0,27)
Белок, г/л	0	0
Кетоны, ммоль/л	0	0
Креатинин, ммоль/л	13,2 (8,4–17,7)	12,4 (8,8–16,9)

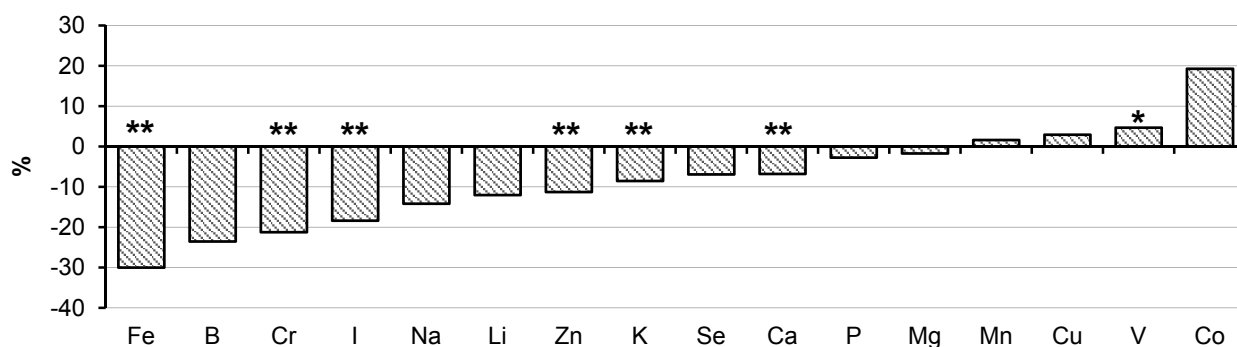


РИС. 3.
Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови опытной группы крыс по сравнению с контрольной группой (12 недель эксперимента): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 3.
Relative values of the content of chemical elements in the blood serum of the experimental group of rats (12 weeks of the experiment): X-axis (0) – the level of elements in the control group, * – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.05$); ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

были оценены металло-лигандные фракции цинка в сыворотке крови лабораторных животных. Было выявлено четыре цинксодержащих фракции: $\alpha 2$ -макроглобулин, альбумин, аминокислотные комплексы (АМК-комплексы) и низкомолекулярные формы цинка. На рисунке 5 представлены результаты анализа процентного распределе-

ния цинка по фракциям на фоне воздействия высококалорийной диеты.

В опытной группе крыс относительно контроля происходило статистически значимое процентное увеличение альбуминовой фракции с 45 до 66 % ($p \leq 0,05$) на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекуляр-

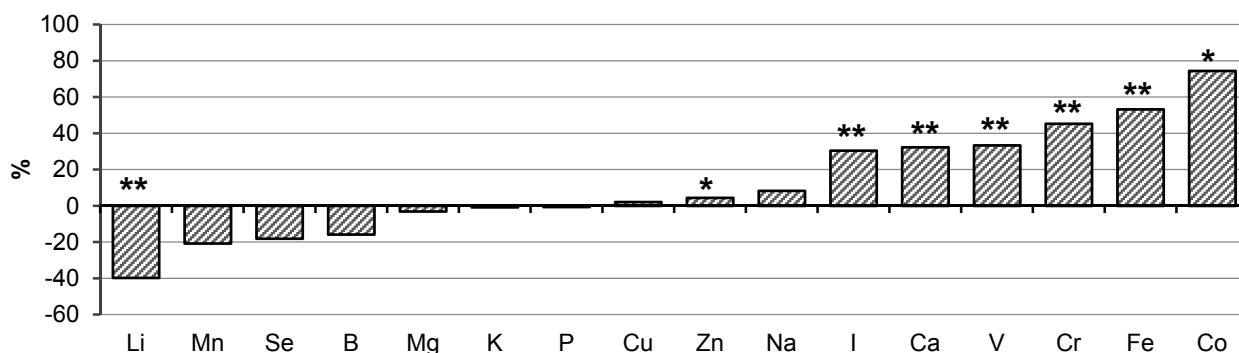


РИС. 4. Относительные значения содержания химических элементов в печени опытной группы крыс по сравнению с контрольной группой (12 недель эксперимента): ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; * – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 4. Relative values of the content of chemical elements in the liver of the experimental group of rats (12 weeks of experiment): X-axis (0) – the level of elements in the control group, * – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.05$); ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

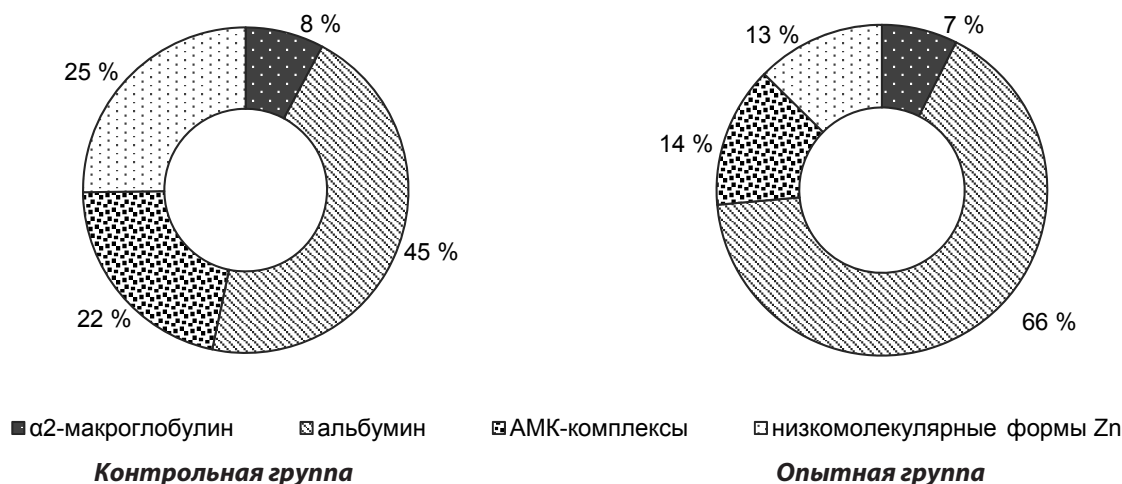


РИС. 5. Процентное распределение цинка по фракциям на фоне воздействия высококалорийной диеты (12 недель эксперимента): ** – статистически значимая разница между опытной группой и контролем ($p \leq 0,01$)

FIG. 5. Percentage distribution of zinc by fractions when exposed to a high-calorie diet (12 weeks of experiment): ** – statistically significant difference between the experimental group and the control ($p \leq 0.01$)

ных форм цинка. Уровень α2-макроглобулина не претерпевал значительных изменений на протяжении всего исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем превышение контрольной массы тела у животных опытных групп под воздействием высококалорийной диеты к концу исследования составляло 44 %, что указывает на появление избыточной массы тела. В опытной группе животных отмечалась статистически значимая тенденция к увеличению уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов на фоне снижения

уровня ЛПВП. Установленное нарушение толерантности к глюкозе, выявленное при проведении перорального глюкозотолерантного теста, а также увеличение коэффициента атерогенности являются предикторами диабета и служат факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Полученные данные могут свидетельствовать о развивающейся на фоне ожирения инсулинорезистентности, которая в свою очередь будет усугублять накопление и задержку жира в организме. Выявленные нарушения углеводного и липидного обмена являются одними из первых типичных признаков метаболического синдрома и могут быть связаны с провоспалительными процессами, которые частично могут возникать в жировой ткани [21].

Существует ряд исследований, изучающих возможность использования содержания макро- и микроэлементов в различных биосубстратах как биомаркеров различных нарушений углеводного и липидного обмена, а также их использования в качестве пищевых добавок для метаболической коррекции [22]. Полученные в ходе исследования данные показывают, что воздействие высококалорийной диеты на протяжении 12 недель привело к статистически значимому снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению ванадия в сыворотке крови. В тканях печени животных опытной группы отмечалось статистически значимое снижение уровня лития и увеличение уровня цинка, кальция, ванадия, хрома, железа, кобальта. Возможно, такая закономерность, связанная с обратным перераспределением некоторых химических элементов из сыворотки крови в печень, объясняется защитным механизмом. В одном из исследований было продемонстрировано, что интерлейкины, высвобождаясь из активированных фагоцитарных клеток, снижают концентрацию некоторых микроэлементов в крови у экспериментальных животных путём их перераспределения из крови в печень [23]. Выявленные химические элементы играют существенную роль в регуляции углеводного и липидного обмена [24]. Любые изменения в концентрации кальция могут препятствовать нормальному высвобождению инсулина, особенно в ответ на нагрузку глюкозой, что в свою очередь будет влиять на накопление жира в организме [25]. Хром повышает чувствительность к инсулину и является компонентом фактора толерантности к глюкозе, его снижение в сыворотке крови у лиц с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе фиксируется во многих исследованиях [26]. Воспалительный компонент ожирения, приводящий к избыточной продукции гепсидина, считается одним из потенциальных механизмов гипоферремии при ожирении [27]. Вариации концентраций йода, калия, ванадия и кобальта при различных нарушениях углеводного и липидного обмена встречаются в работах ряда исследователей, однако требуют более детального изучения.

Цинк не может свободно пересекать клеточные мембраны, поэтому существует ряд специальных переносчиков [28]. В связи с этим изучение комплексообразования цинка имеет важное значение, поскольку различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные биохимические и физиологические процессы, включая транспорт Zn^{2+} в печень и другие органы; участие в процессах цитотоксичности и воспаления, дезактивации свободных радикалов и т. д. [29]. В данном исследовании было установлено снижение общего уровня цинка в крови и его повышение в тканях печени, при этом фиксировалось статистически значимое процентное увеличение альбуминовой фракции, на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекулярных форм цинка. Исследования, проведённые К.Т. Smith с соавторами на изолированном перфузированном кишечнике крыс, показали, что альбумин

отвечает за транспорт Zn^{2+} в печень [30], что возможно объясняет полученные данные. Выявленные статистически значимые изменения распределения цинка по отдельным формам в сыворотке крови свидетельствуют об изменении его метаболизма на фоне употребления высококалорийного рациона. Оценка цинковых фракций в сыворотке крови позволила выявить наличие нарушений метаболизма данного металла при воздействии высококалорийного рациона на более тонком уровне. Возможно, данные изменения послужили молекулярной основой изменений в общей концентрации цинка в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе проведённого исследования было установлено, что употребление разработанной высококалорийной диеты крысами линии Wistar на протяжении 12 недель приводило к появлению избыточного веса у животных, нарушению показателей липидного обмена и толерантности к глюкозе. Полученные данные показывают, что данный рацион позволяет моделировать нарушения метаболизма и доказывают эффективность его дальнейшего использования в исследованиях по изучению нарушений углеводного и липидного обмена на лабораторных животных.

2. В ходе проведённого исследования было установлено, что высококалорийная диета приводила к статистически значимому снижению уровня железа, хрома, йода, цинка, калия, кальция и увеличению ванадия в сыворотке крови. В свою очередь в печени отмечалось статистически значимое снижение уровня лития и увеличение уровня цинка, кальция, ванадия, хрома, железа, кобальта.

3. Благодаря оценке химических форм цинка было установлено, что выявленное снижение цинка в сыворотке крови и увеличение его концентрации в печени при употреблении высококалорийной диеты связано с увеличением в сыворотке крови альбуминовой фракции цинка на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекулярных форм цинка.

Полученные данные позволяют предположить, что высококалорийная диета приводит к дисбалансу химических элементов, что может служить одним из пусковых механизмов дизрегуляции ряда физиологических функций живых организмов. Выявленные изменения метаболизма могут быть прямой причиной развития различных функциональных нарушений, ответственных за возникновение нарушений обмена и ассоциированных с ним заболеваний.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00600).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parhofer KG. The treatment of disorders of lipid metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(15): 261-268. doi: 10.3238/arztebl.2016.0261
2. Lejk A, Myśliwiec M, Myśliwiec A. Effect of eating resistant starch on the development of overweight, obesity and disorders of carbohydrate metabolism in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 25(2): 81-84. doi: 10.5114/pedm.2019.85818
3. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
4. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev.* 2018; 39(4): 489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211
5. Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: Adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33(1): 289-317. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711
6. Frame-Peterson LA, Megill RD, Carobrese S, Schweitzer M. Nutrient deficiencies are common prior to bariatric surgery. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 463-469. doi: 10.1177/0884533617712701
7. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166(4): 802-821. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031
8. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews.* 2009; 67(10): 559-572. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x
9. Meisinger C, Stöckl D, Rückert I, Döring A, Thorand B, Heier M, et al. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: The KORA F4-study. *Diabetologia.* 2013; 56(3): 484-491. doi: 10.1007/s00125-012-2786-8
10. Скальный А.В., Мирошников С.А., Нотова С.В., Болодурин И.П., Мирошников С.В., Алиджанова И.Э. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель эколого-физиологической адаптации. *Экология человека.* 2014; 9: 14-17.
11. Скальный А.В., Вятчина Е.С. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation Analysis») в биологии и медицине. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008; 3(22): 26-32.
12. Michalke B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003; 56(1): 122-139. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00056-3
13. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Violi F, Lunetta C, et al. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis.* 2017; 17(4-5): 171-180. doi: 10.1159/000460253
14. Solovyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 69-80. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.005
15. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, et al. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126423. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126423
16. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. Highcarbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 57(5): 611-624. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
17. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612
18. Palladini G, Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Rizzo V, Perlini S, et al. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243179. doi: 10.1371/journal.pone.0243179
19. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476
20. Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The oral glucose tolerance test: 100 years later. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3787-3805. doi: 10.2147/DMSO.S246062
21. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240. doi: 10.3390/nu5041218
22. 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. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.10.005
23. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017; 9(6): 624. doi: 10.3390/nu9060624
24. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(3): 10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x
25. Song Z, Wang Y, Zhang F, Yao F, Sun C. Calcium signaling pathways: Key pathways in the regulation of obesity. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11): 2768. doi: 10.3390/ijms20112768
26. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(2): 331-335. doi: 10.5604/1232-1966.1108599
27. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semanova Y, et al. Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules.* 2021; 11(5): 613. doi: 10.3390/biom11050613
28. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem.* 2006; 281(34): 24085-24089. doi: 10.1074/jbc.R600011200
29. Piątek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn(II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389(2): 265-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128
30. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J.* 1979; 184(3): 627-633. doi: 10.1042/bj1840627

REFERENCES

1. Parhofer KG. The treatment of disorders of lipid metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113(15): 261-268. doi: 10.3238/arztebl.2016.0261

2. Lejk A, Myśliwiec M, Myśliwiec A. Effect of eating resistant starch on the development of overweight, obesity and disorders of carbohydrate metabolism in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 25(2): 81-84. doi: 10.5114/pedim.2019.85818
3. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
4. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev.* 2018; 39(4): 489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211
5. Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: Adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33(1): 289-317. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711
6. Frame-Peterson LA, Megill RD, Carobrese S, Schweitzer M. Nutrient deficiencies are common prior to bariatric surgery. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32(4): 463-469. doi: 10.1177/0884533617712701
7. López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166(4): 802-821. doi: 10.1016/j.cell.2016.07.031
8. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews.* 2009; 67(10): 559-572. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x
9. Meisinger C, Stöckl D, Rückert I, Döring A, Thorand B, Heier M, et al. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: The KORA F4-study. *Diabetologia.* 2013; 56(3): 484-491. doi: 10.1007/s00125-012-2786-8
10. Skalny AV, Miroshnikov SA, Notova SV, Bolodurina IP, Miroshnikov SV, Alidzhanova IE. Regional features of the elemental homeostasis as indicator of ecological and physiological adaptation. *Ekologiya cheloveka.* 2014; 9: 14-17. (In Russ.).
11. Skalny AV, Vyatchanina ES. Speciation analysis prospective in biology and medicine. *Kliniko-laboratornyj konsilium.* 2008; 3(22): 26-32. (In Russ.).
12. Michalke B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003; 56(1): 122-139. doi: 10.1016/s0147-6513(03)00056-3
13. Mandrioli J, Michalke B, Solovyev N, Grill P, Viola F, Lunetta C, et al. Elevated levels of selenium species in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated gene mutations. *Neurodegener Dis.* 2017; 17(4-5): 171-180. doi: 10.1159/000460253
14. Solovyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 69-80. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.005
15. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, et al. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126423. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126423
16. Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, et al. Highcarbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 57(5): 611-624. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a
17. Shi Y, Zou Y, Shen Z, Xiong Y, Zhang W, Liu C, et al. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612
18. Palladini G, Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, Rizzo V, Perlini S, et al. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243179. doi: 10.1371/journal.pone.0243179
19. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476
20. Jagannathan R, Neves JS, Dorcely B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, et al. The oral glucose tolerance test: 100 years later. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 3787-3805. doi: 10.2147/DMSO.S246062
21. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240. doi: 10.3390/nu5041218
22. 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. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.10.005
23. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017; 9(6): 624. doi: 10.3390/nu9060624
24. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(3): 10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x
25. Song Z, Wang Y, Zhang F, Yao F, Sun C. Calcium signaling pathways: Key pathways in the regulation of obesity. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11): 2768. doi: 10.3390/ijms20112768
26. Lewicki S, Zdanowski R, Krzyżowska M, Lewicka A, Dębski B, Niemcewicz M, et al. The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(2): 331-335. doi: 10.5604/1232-1966.1108599
27. Björklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, et al. Iron deficiency in obesity and after bariatric surgery. *Biomolecules.* 2021; 11(5): 613. doi: 10.3390/biom11050613
28. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem.* 2006; 281(34): 24085-24089. doi: 10.1074/jbc.R600011200
29. Piatek K, Hartwig A, Bal W. Physiological levels of glutathione enhance Zn(II) binding by a Cys4 zinc finger. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389(2): 265-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.128
30. Smith KT, Failla ML, Cousins RJ. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine. *Biochem J.* 1979; 184(3): 627-633. doi: 10.1042/bj1840627

Сведения об авторах

Нотова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии, главный научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Маршинская Ольга Владимировна – младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Казакова Татьяна Витальевна – младший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>
Шейда Елена Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биоэлементологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», e-mail: elena-shejda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2586-613X>

Information about the authors

Svetlana V. Notova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Biochemistry and Microbiology, Chief Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

Olga V. Marshinskaia – Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University; Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Tatiana V. Kazakova – Junior Research Officer, Institute of Bioelementology, Orenburg State University; Junior Research Officer, Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, e-mail: vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Elena V. Sheida – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Institute of Bioelementology, Orenburg State University, e-mail: elena-shejda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2586-613X>