



Комплексная оценка некоторых микроэлементов, гормонов и ферментов у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в прогнозировании исхода в метаболический синдром

Татьяна Владимировна Никишова^{1*}, Ирина Алексеевна Курникова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последиplomного образования, г. Казань, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Изучение содержания микроэлементов (меди, цинка, хрома), гормональной (по уровню инсулина и лептина) и ферментной (каталазы, пероксидазы) активности у женщин с метаболическим здоровым фенотипом и метаболическим нездоровым фенотипом экзогенно-конституционального ожирения с учётом его формы и степени тяжести.

Методы. Проведено одномоментное поперечное исследование 288 женщин с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 25 до 45 лет в сравнении с аналогичной возрастной группой здоровых женщин (n=38). Сравнительный анализ выполнен в группах пациенток с андронидным и гиноидным типами экзогенно-конституционального ожирения и различной степенью ожирения. Исследование проводили в период с 2016 по 2020 г. на базе лечебно-профилактического учреждения НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции Казань ОАО РЖД». Наряду с клинико-лабораторным обследованием изучали показатели углеводного и жирового обмена (включая определение гормонов), активность ферментных систем и содержание микроэлементов. Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического R-критерия Спирмена.

Результаты. Выявлено, что тип ожирения ассоциирован с показателями жирового и углеводного обмена, также выявлена связь с активностью ферментов каталазы и пероксидазы, содержанием микроэлементов. У пациенток с абдоминальным типом ожирения концентрация меди в сыворотке крови была выше, чем в группе сравнения, а хрома и цинка — ниже, чем у пациенток с гиноидным типом ожирения и в группе контроля. У пациенток с андронидным типом ожирения обнаружена высокая корреляция между значениями показателя содержания меди в сыворотке крови ($r=0,98$) и процентным содержанием жира в организме ($r=0,74$) в сравнении с пациентками с ожирением гиноидного типа. Выявлена корреляция уровня хрома с уровнем гликемии ($r=0,58$), триглицеридов ($r=0,66$), холестерина ($r=0,60$), активностью фермента каталазы ($r=0,54$) и содержанием цинка с уровнем гликемии ($r=0,74$), холестерина ($r=0,77$), триглицеридов ($r=0,90$), каталазы ($r=0,57$) и пероксидазы ($r=0,59$). Также обнаружены значимые различия по уровню показателей микроэлементов у пациенток с различной степенью тяжести ожирения.

Вывод. Повышение концентрации меди и снижение концентрации хрома и цинка — неблагоприятные признаки у пациентов с ожирением, ассоциированным с активацией оксидативного стресса, гиперпластических процессов и высоким риском развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: микроэлементы, экзогенно-конституциональное ожирение, метаболический синдром, активность ферментных систем.

Для цитирования: Никишова Т.В., Курникова И.А. Комплексная оценка некоторых микроэлементов, гормонов и ферментов у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в прогнозировании исхода в метаболический синдром. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (3): 284–292. DOI: 10.17816/KMJ2021-284.

Comprehensive assessment of certain trace elements, hormones and enzymes in patients with exogenous-constitutional obesity in predicting transition to metabolic syndrome

T.V. Nikishova¹, I.A. Kurnikova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship between the trace element status (chromium, zinc and copper) and hormonal activity (insulin, leptin) in women with metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes, depending on the type and severity of obesity.

Methods. A cross-sectional study was conducted to compare 288 women with exogenous-constitutional obesity aged 25–45 years and healthy women of similar age (n=38). The comparative analysis was carried out in groups of patients with android and gynoid ECO types and varying degrees of obesity. The study was conducted in the NUZ "Department Clinical Hospital of the Kazan station of JSC Russian Railways" between 2016 and 2020. Along with clinical laboratory tests, the indicators of carbohydrate and lipid metabolism (including the determination of hormones), the activity of enzyme systems and trace element content were determined. The statistical significance of the differences was assessed by using the non-parametric Spearman's rank correlation test.

Results. It was revealed that the type of obesity associated with the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, the activities of catalase and peroxidase, and trace element content. In patients with abdominal obesity, the concentration of copper was higher than in the comparison group, and chromium and zinc — lower than in patients with gynoid obesity and in the control group. In patients with android obesity, a high correlation was found between the serum copper level ($r=0.98$) and body fat percentage ($r=0.74$) compared with patients with gynoid type obesity. The correlation of chromium level with the level of blood glucose ($r=0.58$), triglycerides ($r=0.66$), cholesterol ($r=0.60$) and catalase enzyme activity ($r=0.54$) as well as correlation of zinc level with the level of blood glucose ($r=0.74$), cholesterol ($r=0.77$), triglycerides ($r=0.90$), catalase ($r=0.57$), and peroxidase ($r=0.59$) were revealed. Also, significant differences in the level of trace elements in patients with varying degrees of obesity were found.

Conclusion. An increase in copper concentration and a decrease in the concentration of chromium and zinc are unfavorable signs in obese patients associated with the activation of oxidative stress, hyperplastic processes and a high risk of developing a metabolic syndrome.

Keywords: microelements, exogenous-constitutional obesity, metabolic syndrome, activity of enzyme systems.

For citation: Nikishova T.V., Kurnikova I.A. Comprehensive assessment of certain trace elements, hormones and enzymes in patients with exogenous-constitutional obesity in predicting transition to metabolic syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (3): 284–292. DOI: 10.17816/KMJ2021-284.

Актуальность. Особое внимание медицинского сообщества к ожирению вполне объяснимо. Как известно, ожирение — один из значимых факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкологической патологии и др. [1,2]. На сегодняшний день доказано, что андронидный (абдоминальный) тип отличается прогрессирующим течением, высоким риском развития метаболического синдрома с последующим поражением жизненно важных органов («недоброкачественное» ожирение, или «метаболически нездоровое» ожирение) [3,4]. Быстрое прогрессирование абдоминального ожирения в метаболический синдром обусловлено высокой плотностью β -адренорецепторов, рецепторов глюкокортикоидов и андрогенов, локализованных в жировой ткани висцеральной области, которая имеет обильные иннервацию и кро-

воснабжение, что определяет её высокую метаболическую активность [5].

Современные представления о патогенезе большинства системных заболеваний, таких как ожирение, подразумевают наличие сложных механизмов взаимодействия внешних и внутренних факторов, каскадные механизмы нарушений и многоуровневую регуляцию наиболее значимых функций организма. Изучение проблемы предусматривает комплексный анализ данных, начиная с субклеточных структур и до оценки функционирования на уровне целостного организма [6].

На наш взгляд, один из важнейших аспектов проблемы ожирения — изучение связи этого заболевания с микроэлементными и ферментными нарушениями. По мнению некоторых учёных, недостаток отдельных микроэлементов (Fe, Se, Cr, I, Zn, Cu и др.) способствует формированию метаболического синдрома и имеет не меньшее значение, чем окисление липидов сво-

бодными радикалами. Особенно, если учесть тот факт, что в пищевом рационе современного человека присутствует дефицит микроэлементов из-за низкого их содержания в почве и сельскохозяйственных продуктах, а также значительна их потеря при термической обработке пищевых продуктов [6].

Будучи важнейшими катализаторами биохимических реакций, микроэлементы способствуют росту и развитию организма, обмену веществ, адаптации к окружающей среде [7]. Их содержание в организме отражает состояние морфофизиологических систем и бывает предиктором развития той или иной патологии. Эти данные можно использовать в ранней диагностике некоторых болезней, в частности заболеваний, которые связаны с метаболическими нарушениями [8].

В некоторых исследованиях рассматривают перспективы использования оценки микроэлементного состава в донозологической диагностике ряда заболеваний [9, 10]. Определение содержания химических элементов в биологических субстратах некоторые исследователи использовали даже в оценке уровня функциональных резервов организма [6]. И это направление, несомненно, перспективно, поскольку любые изменения, которые мы видим на макроскопическом уровне, на микроскопическом начинаются значительно раньше [6].

При планировании представленного исследования особое внимание мы обратили на микроэлементы хром (Cr), цинк (Zn) и медь (Cu), поскольку именно они принимают наиболее активное участие в формировании метаболических расстройств. Cr участвует в регуляции углеводного и жирового обмена, нормализуя проницаемость клеточных мембран для глюкозы и снижая уровень сывороточного холестерина [11]. Также Cr обладает антиоксидантной активностью [12]. Zn включён в состав более 80 ферментов, регулирующих активность более 200 ферментных систем и биологически активных веществ, принимающих участие в синтезе и распаде углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот, в том числе фермента цинк-зависимой супероксиддисмутазы. Zn участвует в регуляции инсулиновой секреции непосредственно в β -клетках поджелудочной железы [6]. Cu, помимо активного участия в работе ферментных систем, тесно связан с маркерами воспаления, что позволяет на субклеточном уровне выявлять признаки, характерные для агрессивных форм рака щитовидной железы, а также прогнозировать развитие сосудистых нарушений. Все перечисленные

микроэлементы обеспечивают защиту организма от оксидативного стресса [13–18].

Именно эти микроэлементы были выбраны при изучении метаболических параметров ранних стадий метаболического синдрома и прогнозировании его формирования у пациентов с ожирением.

Цель — изучение микроэлементного статуса (по хрому, цинку и меди), гормональной активности (инсулин, лептин) у женщин, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО), в зависимости от типа и степени тяжести ожирения и оценка перспективы использования этих показателей в ранней диагностике метаболического синдрома.

Материал и методы исследования. Было проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 288 женщин фертильного возраста (от 20 до 45 лет) с ЭКО и 38 женщин с нормальной массой тела, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все пациентки были жительницами крупного промышленного центра, выполняли работу, не связанную с тяжёлым физическим трудом, имели хорошие и удовлетворительные бытовые условия. Все были заинтересованы в получении результата от лечения ожирения.

Работу проводили на клинической базе НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции Казань ОАО РЖД». Исследование проведено в период с 08.09.2016 по 04.05.2020.

Пациентки были распределены на три группы: с абдоминальным типом ЭКО (ЭКО-АТ) — 116 человек (средний возраст $35,1 \pm 4,48$ года), с гиноидным типом (ЭКО-ГТ) — 172 человека (средний возраст $33,4 \pm 6,11$ года), группу контроля — 38 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту (средний возраст $35,22 \pm 4,17$ года), различий между группами не было ($p > 0,05$). В исследуемые группы включали пациенток с индексом массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м^2 (в среднем $32,3 \pm 4,2 \text{ кг/м}^2$). В группу контроля включали пациенток в возрасте 26–44 лет, не имеющих избыточного веса (ИМТ — $27,1 \pm 3,2 \text{ кг/м}^2$; $p < 0,05$).

Критерии включения: критерий 1 — женщины, возраст от 20 до 45 лет, критерий 2 — сохранение регулярного менструального цикла, критерий 3 — наличие информированного согласия пациентки.

Критерии исключения: вторичные формы ожирения, менопауза, соматические заболевания с осложнённым течением и проявлениями функциональной недостаточности, острая патология, психические расстройства.

Для отбора пациенток в исследование использовали метод простой случайной выборки. Поскольку критерием отбора пациенток с ожирением в исследование был возраст от 20 до 45 лет, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту: первая — ЭКО-АТ, вторая — ЭКО-ГТ. Минимальный объём выборки был рассчитан по формуле:

$$N=2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2,$$

где N — рассчитываемый объём выборки; $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} соответственно; d — клинически значимая разность групповых средних значений; SD — среднее квадратическое отклонение.

При заданном уровне значимости (0,05), мощности критерия (0,80) и $d=0,5$ минимальный объём выборки (N) должен был составлять не менее 63 пациенток для одной группы [19].

Исследование одноцентровое, одномоментное, кроссекционное.

Методы диагностики включали исследование показателей углеводно-липидного спектра крови с определением базальной гликемии, триглицеридемии, уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности. Иммунореактивный инсулин и лептин определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы Diagnostic System Laboratories (США). Активность каталазы исследовали по количеству разложившейся под влиянием каталазы перекиси водорода (Королук М.А.), активность пероксидазы — по методу фотометрической регистрации понижения концентрации индигокармина (Попов Т., Нейковская Л., 1971).

Исследование содержания металлов (Cu, Zn, Cr) в сыворотке крови проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе AAnalyst 400 (Perkin Elmer, США).

Фенотип ожирения определяли по индексу висцерального ожирения (ИВО) — показателю «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину. ИВО не позволяет диагностировать осложнения ожирения или сопутствующую патологию, но предполагает оценку кардиометаболического риска (предрасположенности) для пациентов с ожирением. Полученный показатель оценивают в зависимости от половой принадлежности и возрастной группы [19, 20]. Расчёт показателя ИВО проводили по формуле:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / 36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ} \times \text{ТГ} / 0,81 \times 1,52 / \text{ЛПВП},$$

где ИВО — индекс висцерального ожирения; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

ИВО=1 для здоровых пациентов. Критериями кардиометаболического риска были приняты значения ИВО у женщин <30 лет — 2,52; 30–42 лет — 2,23; 42–45 лет — 1,92 [21].

Степень тяжести ожирения определяли в соответствии с классификацией по ИМТ (Всемирная организация здравоохранения, 1997) [14].

ИМТ определяли по формуле:

$\text{ИМТ} = m/h^2$, где m — масса тела (кг); h — рост (м).

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR — от англ. homeostasis model assessment of insulin resistance) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} / 22,5.$$

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc.). Распределение признака в выборке проводили по тесту Шапиро–Уилка. При правильном распределении данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). Правильное распределение было характерно для показателей микроэлементов в группах с различной степенью тяжести ожирения (табл. 1). При «скошенных» распределениях данные представляли в виде медианы (Me) (отмечено во всех группах показателей при распределении по типу ожирения, табл. 2). По этой причине статистическую значимость связи между значениями показателей концентрации цинка, хрома, меди с некоторыми антропометрическими (ИМТ, окружность талии/окружность бёдер), биохимическими показателями и ферментами оценивали с помощью непараметрического R -критерия Спирмена (поскольку в этом случае распределение может быть не обязательно нормальным). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 08.09.2016 (протокол №2-09).

Результаты. Полученные данные анализировали по трём группам показателей — состояние углеводного обмена, состояние жирового обмена, тканевая активность ферментных систем и микроэлементный состав крови.

При сравнении полученных данных у пациенток с различными типами ожирения было выявлено, что тип ожирения ассоцииро-

Таблица 1. Метаболические показатели пациенток в зависимости от типа ожирения (Ме)

Показатель	ЭКО-АТ (n=116)	ЭКО-ГТ (n=172)	Контроль (n=38)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена						
Гликемия натощак, ммоль/л	5,33 [5,05; 5,81]	5,14 [4,72; 5,61]	4,44 [3,59; 5,50]	>0,05	<0,01	<0,05
Инсулин, мЕД/мл	25,2 [17,83; 35,15]	21,9 [17,61; 28,80]	8,4 [4,58; 9,35]	<0,05	<0,01	<0,01
Лептин, нг/мл	75,45 [50,30; 97,45]	68,03 [45,50; 85,88]	27,3 [18,73; 31,58]	<0,05	<0,01	<0,01
НОМА-IR, у.е.	6,35 [4,10; 8,45]	5,1 [4,71; 5,64]	1,8 [1,52; 2,05]	<0,05	<0,01	<0,01
Показатели, характеризующие состояние липидного обмена						
Триглицериды, ммоль/л	1,80 [1,07; 2,75]	1,54 [1,41; 2,03]	1,12 [0,96; 1,28]	<0,01	<0,05	≤0,01
Общий холестерин, ммоль/л	3,99 [3,49; 4,66]	5,40 [4,42; 6,22]	4,95 [3,84; 5,08]	>0,05	0,005	<0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,15 [0,75; 1,39]	1,44 [1,32; 1,77]	1,67 [1,51; 1,79]	<0,01	<0,01	<0,01
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,47 [3,75; 5,09]	3,77 [3,11; 4,07]	2,9 [2,32; 3,01]	>0,05	<0,01	<0,01
Показатели, характеризующие состояние ферментных систем						
Каталаза, мккат/л	873 136,0 [555 484; 1 151 181]	742 800,0 [566 100; 1 078 456]	960 972,2 [761 436; 1 242 124]	<0,05	<0,05	<0,01
Пероксидаза, мкмоль/л	101,18 [53,0; 164,2]	101,12 [87,9; 200,0]	113,03 [69,5; 148,3]	>0,05	<0,05	<0,05
Микроэлементы						
Цинк, мг/л	0,801 [0,596; 1,144]	0,876 [0,704; 0,983]	0,981 [0,721; 1,176]	<0,05	<0,01	<0,01
Хром, мг/л	0,015 [0,012; 0,022]	0,020 [0,009; 0,080]	0,034 [0,019; 0,042]	>0,05	<0,01	>0,05
Медь, мг/л	1,21 [0,97; 1,33]	1,18 [0,78; 1,40]	0,986 [0,89; 1,26]	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: для статистического анализа использован критерий инверсий — $p < 0,05$; $p < 0,01$; различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$; p_{1-2} — различия между группами ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ; p_{1-3} — различия между пациентками с ЭКО-АТ и группой здоровых; p_{2-3} — различия между пациентками с ЭКО-ГТ и группой здоровых. ЭКО-АТ — экзогенно-конституциональное ожирение андроида типа; ЭКО-ГТ — экзогенно-конституциональное ожирение гиноидного типа; НОМА-IR (от англ. homeostasis model assessment of insulin resistance) — индекс инсулинорезистентности.

ван с показателями углеводно-жирового обмена и микроэлементного статуса. При этом отмечены значительные метаболические сдвиги в группе пациенток с ЭКО-АТ, в том числе увеличение содержания глюкозы и триглицеридов при сниженном уровне холестерина липопротеидов высокой плотности и повышенном уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (см. табл. 2). В группе пациенток с ЭКО-АТ выявлены более высокие уровни инсулина и лептина не только по сравнению с группой

контроля, но и по сравнению с пациентками группы ЭКО-ГТ. И, соответственно, аналогичные изменения выявлены со стороны НОМА-IR.

Обнаружена более низкая концентрация хрома и цинка в сыворотке крови у пациенток с ожирением по сравнению с контролем ($p < 0,01$), причём в группе ЭКО-АТ показатель концентрации цинка был достоверно ниже, чем в группе ЭКО-ГТ ($p < 0,05$), при тенденции к снижению концентрации хрома. Также у пациенток с ожирением зарегистрирована более

высокая концентрация меди, чем в группе контроля, в первую очередь в группе ЭКО-АТ ($p < 0,01$; см. табл. 1).

Несмотря на относительную однородность группы, мы оценили корреляционную связь по исследуемым микроэлементам с возрастом, типом ожирения, ИМТ (табл. 3).

Высокую корреляцию выявили по уровню меди с типом ожирения ($r=0,98$) и доле содержания жира в организме ($r=0,74$), уровнем гликемии ($r=0,85$), инсулина ($r=0,75$) и лептина ($r=0,74$). Не менее значимая связь показателя содержания меди отмечена с уровнем основных показателей липидного обмена — с уровнем триглицеридов ($r=0,97$), холестерина ($r=0,88$) и активностью ферментных систем (см. табл. 3).

Также был проведён анализ с распределением пациенток в группы по степени ожирения: I степени — 116 человек, II степени — 112 женщин, III степени — 60 человек. Однако по этому критерию (количество пациенток с различной степенью ожирения) распределение в группах оказалось неравномерным. При распределении пациенток по степени ожирения в группе с ЭКО-АТ и ожирением I степени оказались 39 (33,6%) человек, с ожирением II степени — 42 (36,2%) женщины, с ожирением III степени — 35 (30,2%) человек. В группе пациенток с ЭКО-ГТ с ожирением I степени были 77 человек (44,7%, $p < 0,05$), с ожирением II степени — 70 женщин (40,8%, $p < 0,05$), с III степенью — 25 человек (14,5%, $p < 0,05$). По этой причине анализ связи между степенью выраженности ожирения и исследуемыми показателями проведён также с учётом не только степени, но и типа ожирения (см. табл. 1).

Отмечено, что с увеличением степени ожирения увеличивалось и содержание меди в сыворотке крови. В группах с различным типом ожирения показатель концентрации меди достоверно был выше показателя у здоровых ($p < 0,01$; см. табл. 1).

У пациенток с ЭКО-АТ отмечено прогрессирующее снижение значений показателя цинка (см. табл. 1), однако у пациенток с ЭКО-ГТ мы наблюдали противоположное явление — уровень цинка с увеличением степени ожирения напротив повышался. Содержание меди у пациенток с ожирением в обеих группах было повышено, причём, начиная со II степени ожирения, достоверно выше, чем в группе контроля. Уровень хрома был значительно снижен у всех пациенток с ожирением независимо от типа и степени (см. табл. 1).

Обсуждение. В результате проведённого исследования мы проанализировали данные по

Таблица 2. Корреляционная связь микроэлементов с морфологическими критериями ожирения, показателями углеводного и жирового обмена и активностью ферментных систем согласно коэффициенту Спирмена

Показатель	Цинк	Хром	Медь
Возраст	0,61	0,53	0,75
Индекс массы тела	0,62	0,54	0,75
Окружность талии/ окружность бёдер	1,00	0,63	0,98
Доля жира	0,60	0,48	0,74
Гликемия	0,74	0,58	0,85
Инсулин	0,62	0,56	0,75
Лептин	0,59	0,54	0,74
Триглицериды	0,90	0,66	0,97
Холестерин	0,77	0,60	0,88
Каталаза	0,57	0,54	0,72
Пероксидаза	0,59	0,49	0,73

Примечание: для оценки силы корреляционной связи применяют шкалу Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0.

содержанию микроэлементов и выявили различия в значениях показателей меди, цинка и хрома у пациенток с различным типом и степенью тяжести ожирения.

В нашем исследовании практически по всем показателям выявлена корреляционная связь, что подтверждает достаточно раннее проявление нарушения микроэлементного состава крови у пациентов с ожирением. Пока сложно сказать, приводит дисбаланс микроэлементов к формированию инсулинорезистентности и оксидативного стресса или бывает следствием этих процессов, но нами выявлена заметная связь между показателями инсулина и лептина с уровнями цинка и хрома. А связь инсулина и лептина с уровнем меди оказалась высокой. Также высокая связь у показателей цинка и меди с уровнем гликемии. Таким образом, значение определения микроэлементов в ранней диагностике и прогнозировании развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Показатели обменных процессов также оказались зависимыми от степени ожирения, по мере увеличения которой выявлено ухудшение показателей углеводно-жирового обмена — тенденция к увеличению средних значений концентрации глюкозы, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности. Прогрес-

Таблица 3. Метаболические показатели пациенток в зависимости от степени ожирения (M±σ)

Степень ожирения	Тип ожирения		Группа здоровых (контроль) (n=38)	P ₁	P ₂	P ₃
	ЭКО-АТ (n=116)	ЭКО-ГТ (n=172)				
Цинк, мг/л						
I	0,92±0,12	0,94±0,20	0,98±0,09	0,335	0,003	0,22
II	0,85±0,15	1,02±0,11		0,0001	0,038	0,026
III	0,77±0,29	1,19±0,31		0,0001	0,0001	0,0001
Медь, мг/л						
I	1,11±0,32	1,06±0,39	0,99±0,13	0,252	0,026	0,276
II	1,19±0,19	1,18±0,26		4	0,0001	0,0001
III	1,28±0,15	1,20±0,14		0,0001	0,0001	0,0001
Хром (мг/л)						
I	0,022±0,004	0,024±0,003	0,34±0,005	0,0001	0,0001	0,0001
II	0,018±0,003	0,019±0,002		0,0001	0,0001	0,0001
III	0,018±0,005	0,018±0,004		1,00	0,0001	0,0001

Примечание: для статистического анализа использован критерий инверсий; $p < 0,05$; $p < 0,01$; p_1 — различия между пациентками с ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ; p_2 — различия между пациентками с ЭКО-АТ и группой здоровых; p_3 — различия между пациентками с ЭКО-ГТ и группой здоровых; ЭКО-АТ — экзогенно-конституциональное ожирение андреноидного типа; ЭКО-ГТ — экзогенно-конституциональное ожирение гиеноидного типа.

сивно увеличивалось содержание инсулина и лептина, причём при ожирении II и III степени тип ожирения уже имел минимальное значение в повышении этих показателей. Содержание цинка, меди и хрома в группах ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ (всех степеней ожирения) достоверно отличалось от показателей группы здоровых женщин ($p < 0,01$).

Мы ожидали обнаружить связь между некоторыми микроэлементами и значениями лабораторных показателей, характеризующих состояние углеводного и жирового обмена, поскольку в научных публикациях разных авторов встречаются данные по влиянию дефицита отдельных микроэлементов, в том числе Cr , Zn , Cu , в формировании метаболического синдрома [6–9]. В некоторых исследованиях отмечено, что по микроэлементному составу в организме можно прогнозировать нарушение углеводного обмена. Известно, что высокий уровень железа (Fe) в крови коррелирует с гипергликемией и сахарным диабетом 2-го типа, а высокий уровень магния (Mg), кальция (Ca) и цинка (Zn) ассоциирован с развитием метаболического синдрома [1–6]. Есть работы, авторы которых рекомендуют использовать назначение Ca и Zn для нормализации нарушений углеводного обмена [7, 8].

В нашем исследовании у пациенток с ожирением отмечено снижение уровня цинка, более выраженное у женщин с ЭКО-АТ, и дефицит Zn прогрессировал с увеличением степени ожире-

ния: при II степени — $0,85±0,007$ мг/л (в группе контроля $0,98±0,008$ мг/л), при III степени — $0,77±0,006$ мг/л. А учитывая высокую корреляцию уровня цинка у пациенток этой группы с типом ожирения (по критерию окружность талии/окружность бёдер; $r=1,0$), уровнем гликемии ($r=0,74$), триглицеридов ($r=0,90$) и общего холестерина ($r=0,77$), дальнейшие исследования должны быть направлены на более детальное изучение влияния прогрессирующего снижения уровня цинка на риск формирования и других компонентов метаболического синдрома. Тем более что в группе пациенток с ЭКО-ГТ, хотя и зарегистрировано снижение уровня цинка, но значительно в меньшей степени, чем у пациенток с ЭКО-АТ. А с увеличением степени ожирения наоборот была отмечена тенденция к повышению уровня цинка, возможно, компенсаторному, поскольку именно цинк входит в состав более 80 ферментных систем, регулирующих синтез и распад углеводов, жиров и белков [11, 13], что свидетельствует о лучшей сохранности механизмов метаболической регуляции у пациентов с ЭКО-ГТ.

Снижение уровня хрома зафиксировано у пациенток обеих исследуемых групп (ЭКО-АТ и ЭКО-ГТ), и очень значительное по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении толерантности к глюкозе, а также нарушении проницаемости клеточных мембран, дислипидемии и снижении антиоксидантной защиты [8, 9]. Уровень хрома оказался

в корреляционной зависимости средней силы как от показателей углеводного и липидного обмена, так и от показателей, характеризующих активность ферментных систем (каталаза, пероксидаза). И тот факт, что нам не удалось выявить зависимости от типа или степени тяжести ожирения, подтверждает большое влияние оксидативного стресса на сам факт формирования заболевания. И без устранения этого фактора рассчитывать на эффективное лечение вряд ли возможно.

У пациенток с ожирением отмечен более высокий уровень содержания меди в крови по сравнению с контролем, причём максимальная выраженность была у пациенток с ЭКО-АТ III степени.

Полученные данные позволили выявить корреляцию между уровнем исследованных микроэлементов, а также формированием и прогрессированием метаболического синдрома, в частности с дефицитом цинка, хрома и избытком меди. Выявленные ассоциации этих нарушений с типом и степенью тяжести ожирения позволяют определить направление дальнейших исследований на оптимизацию лечебной тактики с учётом микроэлементного дефицита у пациентов с различным типом и степенью ожирения и использования средств выравнивания микроэлементного баланса для достижения максимального клинического эффекта.

Поскольку исследование было наблюдательным, а выборка достаточно большой, пациентки имели некоторые отличия в получаемой терапии, и динамика показателей могла бы оказаться в зависимости от этого факта, но поскольку в представленной статье обсуждаются вопросы, больше связанные с первичной диагностикой (на момент взятия под наблюдение) и прогнозированием на основании этих данных, результаты обследования представлены полностью. Все отклонения от Bias находились в пределах $\pm SD$. Дальнейшие исследования будут связаны с оценкой эффективности лечения ожирения с включением микроэлементной коррекции.

ВЫВОДЫ

1. В процессе исследования выявлено повышение концентрации меди у пациенток с ожирением, особенно в группе с абдоминальным типом экзогенно-конституционального ожирения при ожирении выше II степени. Обнаружено снижение уровней цинка и хрома, прогрессирующее с увеличением степени ожирения.

2. Выявление повышенных значений уровня меди и снижения показателей концентрации

хрома и цинка — неблагоприятный признак у пациентов с ожирением, свидетельствующий о глубоких нарушениях метаболических процессов и формировании метаболического синдрома.

Участие авторов. Т.В.Н. — дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы; И.А.К. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, одобрение финальной версии и согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lambadiari V., Korakas E., Tsimihodimos V. The impact of dietary glycemic index and glycemic load on postprandial lipid kinetics, dyslipidemia and cardiovascular risk. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2204. DOI: 10.3390/nu12082204.
2. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилев М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., Кузнецова И.В., Кузнецова Т.Ю., Мехтиев С.Н., Моргунов Ю.Л., Миллер А.М., Мамедов М.Н., Осипова И.В., Пушкарёв Д.Ю., Тапильская Н.И., Титаренко В.Л., Чумакова Г.А., Щекотов В.В., Аганезова Н.В., Аметов А.С., Антропова О.Н., Балан В.Е., Богачёв Р.С., Демидова Т.Ю., Драпкина О.М., Луцевич О.Э., Наумов А.В., Оганов Р.Г., Паценко М.Б., Пырикова Н.В., Сигал А.С., Салов И.А., Сметник В.П., Теблов К.И., Толстов С.Н., Ульрих Е.А., Фисун А.Я., Юренина С.В., Яшков Ю.И. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2013; 12 (6): 41–82. [Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., Druzhilov M.A., Ipatkin R.V., Kalinkin A.L., Kuznetsova I.V., Kuznetsova T.Yu., Mekhtiev S.N., Morgunov Yu.L., Miller A.M., Mamedov M.N., Osipova I.V., Pushkar D.Yu., Tapil'skaya N.I., Titarenko V.L., Chumakova G.A., Shchekotov V.V., Aganezova N.V., Ametov A.S., Antropova O.N., Balan V.E., Bogachev R.S., Demidova T.Yu., Drapkina O.M., Lutsevich O.E., Naumov A.V., Oganov R.G., Patsenko M.B., Pyrikova N.V., Sigal A.S., Salov I.A., Smetnik V.P., Tebloev K.I., Tolstov S.N., Ulrikh E.A., Fisun A.Ya., Yureneva S.V., Yashkov Yu.I. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12 (6): 41–82. (In Russ.)]
3. Grundy S.M., Williams C., Vega G.L. Upper body fat predicts metabolic syndrome similarly in men and women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018; 48 (7): e12941. DOI: 10.1111/eci.12941.
4. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zambon A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9): 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.

5. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2018; (5): 7–14. [Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 7–14. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
6. 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. *Вопр. биол., мед. и фармацевтич. химии*. 2020; 23 (5): 23–29. [Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Skalny A.V. Relationship between serum metal and metalloids levels with metabolic risk markers in overweight and obese women. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2020; 23 (5): 23–29. (In Russ.)] DOI: 10.29296/25877313-2020-05-04.
7. Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y., Zhang W., Liu C., Chen S. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (7): 2612. DOI: 10.3390/ijms21072612.
8. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лубяко Е.А. Особенности элементного статуса у лиц с метаболическим синдромом, проживающих в северном регионе (на примере г. Ханты-Мансийска). *Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та. Серия: Медико-биологические науки*. 2015; (4): 116–125. [Korchina T.Ya., Korchin V.I., Lubyako E.A. Peculiarities of the elemental status in persons with metabolic syndrome living in the north (exemplified by Khanty-Mansiysk). *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki*. 2015; (4): 116–125. (In Russ.)] DOI: 10.17238/issn2308-3174.2015.4.116.
9. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Сухарева А.С., Сафарова О.А., Черепанова К.А., Богданович А.Б., Шарифов М.И., Нехороших С.С. Элементный статус взрослых некоренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа. *Экология человека*. 2019; (10): 33–40. [Korchina T.Y., Korchin V.I., Sukhareva A.S., Safarova O.A., Cherepanova K.A., Bogdanovich A.B., Sharifov M.I., Nekhoroshikh S.S. Elemental status of adult non-indigenous population of Khanty-Mansi autonomous region. *Ekologiya cheloveka*. 2019; (10): 33–40. (In Russ.)] DOI: 10.33396/1728-0869-2019-10-33-40.
10. Amin M.N., Siddiqui S.A., Uddin M.G., Ibrahim M., Uddin S.M.N., Adnan M.T., Rahaman M.Z., Kar A., Islam M.S. Increased oxidative stress, altered trace elements, and macro-minerals are associated with female obesity. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 197 (2): 384–393. DOI: 10.1007/s12011-019-02002-z.
11. Kido T., Ishiwata K., Suka M., Yanagisawa H. Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway. *Immunology*. 2019; 156 (4): 356–372. DOI: 10.1111/imm.13033.
12. Козловская А.В., Потолицына Н.Н., Шадрина В.Д., Бойко Е.Р. Витамины и ферменты антиоксидантной системы в крови у женщин на Севере. *Известия Коми науч. центра УрО РАН*. 2016; (1): 112–115. [Kozlovskaya A.V., Potolitsina N.N., Shadrina V.D., Boyko E.R. The vitamins and enzymes of the antioxidant system in blood of women in the North. *Izvestiya Komu nauchnogo tsentra URO RAN*. 2016; (1): 112–115. (In Russ.)]
13. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C., Ramalho A. Serum antioxidant associations with metabolic characteristics in metabolically healthy and unhealthy adolescents with severe obesity: An observational study. *Nutrients*. 2018; 10 (2): 150. DOI: 10.3390/nu10020150.
14. World Health Organization (WHO). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity (3–5 June 1997)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1997. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> (access date: 05.01.2021).
15. Искра Р.Я. Влияние различных концентраций хлорида хрома на систему антиоксидантной защиты у крыс. *Ж. Сибирского федерального ун-та. Биология*. 2013; 6: 246–256. [Iskra R.Ja. The Effect of Different Levels of Chromium Chloride Supplementation on Antioxidant Defense System in the Rats. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2013; 6: 246–256. (In Russ.)]
16. Husain N., Mahmood R. Copper (II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells. *Environmental Sci. Pollution Res. Intern.* 2019; 26: 654–20 668. DOI: 10.1007/s11356-019-05345-1.
17. Hassan I., Ebaid H., Alhazza I.M., Al-Tamimi J., Aman S., Abdel-Mageed A.M. Copper mediates anti-inflammatory and antifibrotic activity of Gleevec in hepatocellular carcinoma-induced male rats. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 1029: 1–11. DOI: 10.1155/2019/9897315.
18. Polloni L., Seni Silva A.C., Teixeira S.C., Azevedo F.V.P.V., Zóia M.A.P., da Silva M.S., Lima P.M.A.P., Correia L.I.V., do Couto Almeida J., da Silva C.V., Rodrigues Ávila V.M., Goulart L.R.F., Morelli S., Guerra W., Oliveira Júnior R.J. Action of copper (II) complex with β -diketone and 1,10-phenanthroline (CBP-01) on sarcoma cells and biological effects under cell death. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2019; 112: 108586. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.047.
19. Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; (3): 57–63. [Tihova G.P. Planning clinical research. Question #1: How to calculate enough sample volume? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; (3): 57–63. (In Russ.)]
20. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alokail M.S., Alkharfy K.M., Charalampidis P., Livadas S., Kollias A., Sabico S.L., Chrousos G.P. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43 (2): 183–189. DOI: 10.1111/eci.12030.
21. Yang F., Wang G., Wang Z., Sun M., Cao M., Zhu Z., Fu Q., Mao J., Shi Y., Yang T. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e104365. DOI: 10.1371/journal.pone.0104365.