

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Маршинская Ольга Владимировна

**Влияние высококалорийной диеты на минеральный обмен и
морфофункциональные показатели организма
(экспериментальное исследование)**

1.5.5. – Физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Нотова С.В.

Оренбург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЯ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ НА ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА.....	17
1.1 Биологическая роль химических элементов.....	17
1.2 Характер питания современного человека и его влияние на минеральный обмен и функциональное состояние организма.....	27
1.3 Современные подходы к оценке элементного статуса организма.....	34
1.4 Экспериментальные модели для изучения эффектов высококалорийной диеты.....	38
ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Организация исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1 Особенности морфометрических и поведенческих показателей лабораторных крыс при высококалорийной диете.....	57
3.2 Гематологические показатели и характер неспецифических реакций адаптации при высококалорийной диете.....	66
3.3 Биохимические показатели и работа ферментативных систем организма при высококалорийной диете.....	68
3.4 Гистологические изменения в печени лабораторных животных при высококалорийной диете.....	77
3.5 Закономерности и механизмы поддержания элементного гомеостаза организма при высококалорийной диете.....	80
3.5.1 Оценка валового содержания химических элементов в сыворотке крови и печени.....	80

3.5.2 Оценка химических форм цинка и меди в сыворотке крови.....	90
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ВЫВОДЫ.....	115
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС	антиоксидантная система
ВДА	вертикальная двигательная активность
ВКД	высококалорийная диета
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГДА	горизонтальная двигательная активность
ГП	глутатионпероксидаза
ДЛП	дислипидемия
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
КА	коэффициент атерогенности
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
МС-ИСП	масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой
ОГ	обхват грудной клетки
ОЖ	обхват живота
ОР	общий рацион
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
СД2	сахарный диабет 2 типа
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СОД	супероксиддисмутаза
ТГ	триглицериды
ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
SCD	стеарил-коэнзим-а-десатураза
Zn-α2M	Zn- α 2-макроглобулин
Zn-A	Zn-альбумин
Zn-AMK	аминокислотные комплексы цинка
Zn-НМ	низкомолекулярные формы цинка
Cu-T	Cu-транскупреин
Cu-Ц	Cu-церулоплазмин
Cu-A	Cu-альбумин
Cu-НМ	низкомолекулярные формы меди

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Для обеспечения функционирования всех физиологических процессов организму требуется оптимальное количество энергии, основных нутриентов и микронутриентов, в частности, химических элементов (Тутельян В.А., 2021). Несмотря на небольшое содержание в организме макро- и микроэлементы относятся к незаменимым компонентам пищи благодаря разнообразным биологическим функциям. Они регулируют обменные процессы, рост и развитие, защищают от вредных факторов окружающей среды, участвуют в тканевых, клеточных и субклеточных функциях, являются активаторами многих физиолого-биохимических процессов в организме (Корчина Т.Я. и др., 2016, Малявская С.И. и др., 2019; Tako E., 2019; Baj J. et al., 2020; Sandoval-Acuna C. et al., 2021; Yamada S. et al., 2021). Элементный гомеостаз является частью общей гомеостатической системы организма, нарушение которой отражается на способности к адаптации и сопровождается расстройствами обмена веществ (Скальный А.В. и др., 2014; Радыш И.В. и др., 2017).

Основной путь поступления химических элементов в организм – алиментарный, поэтому полноценное и сбалансированное питание является главным фактором адекватной обеспеченности организма макро- и микроэлементами (Carone K., Sentongo T., 2019; Драпкина О.М. и др., 2021). Однако питание современного человека характеризуется беспрецедентно избыточным уровнем потребления высококалорийной пищи (Speakman J.R., 2013; Батурин А.К. и др., 2020). Длительная высококалорийная диета (ВКД) нарушает адекватность реагирования функциональных систем, приводит к изменению компенсаторно-приспособительных реакций (Тутельян В.А. и др., 2010; Muoio D.M., 2014; Lopez-Otin C. et al., 2016).

ВКД приводит к увеличению индекса массы тела и является основным фактором развития абдоминального ожирения (Викторова И.А. и др., 2021).

В свою очередь изменение морфометрических показателей лежит в основе большинства патологий углеводного и липидного обменов, являясь маркерами дисфункции жировой ткани (Samson S.L., Garber A.J., 2014; Engin A., 2017). Данное положение подтверждается совпадением распространённости высококалорийного питания, избыточного веса и ожирения с распространённостью метаболического синдрома, и инсулиннезависимого сахарного диабета (Saklayen M.G., 2018).

ВКД нарушает механизмы поддержания элементного гомеостаза, что проявляется повышением содержания токсичных химических элементов на фоне снижения уровня важнейших эссенциальных элементов. В частности, отмечается изменение содержания кальция, магния, калия, кобальта, хрома, меди, железа, йода, цинка, селена, марганца, т.е. элементов, играющих важную роль в поддержании метаболизма углеводов и липидов (Sonnweber T. et al., 2012; Rodriguez M. et al., 2018; Wang X. et al., 2018; Karganov M.Y. et al., 2020; Li T. et al., 2022). Так, например, любые изменения в концентрации кальция могут препятствовать нормальному высвобождению инсулина (Song Z., 2019), дефицит йода связывают с субклиническими изменениями гомеостаза инсулина и нарушением энергетического обмена в организме (Solovyev N. et al., 2019), снижение концентрации селена приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (Shimada B.K. et al., 2021). В свою очередь токсичные химические элементы отрицательно влияют на физиопатологию жировой ткани (Tinkov A.A. et al., 2017). Например, предполагается, что увеличение концентрации токсичных химических элементов в организме приводит к снижению количества инсулиновых рецепторов (Saba S. et al., 2020).

Многие микроэлементы участвуют в биохимических процессах в качестве кофакторов (коферментов) или их составных частей, тем самым регулируя ряд физиологических процессов, в частности, они участвуют в обеспечении динамического равновесия между окислительным стрессом и антиоксидантной системой (АОС) защиты (Woloncej M. et al., 2016;

Kielczykowska M. et al., 2018). Доказано, что как дефицит, так и избыток химических элементов может влиять на окислительно-восстановительный баланс (Evans P., Halliwell B., 2001). Окислительный стресс, в свою очередь, оказывает негативное влияние на липидный и гликемический профиль, являясь фактором развития ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) (Newsholme P. et al., 2016; Jakubiak G.K. et al., 2021). При изучении механизмов развития нарушений липидного обмена в последнее время акцентируется внимание на роли фермента стеарил-коэнзим-а-десатуразы (SCD), являющегося ключевым в биосинтезе мононенасыщенных жирных кислот в большинстве тканей человека и грызунов, особенно в печени и жировой ткани (Shen J. et al., 2020). По данным ряда авторов, SCD представляет собой терапевтическую мишень для контроля ожирения и прогрессирования сопутствующих метаболических заболеваний (ALJohani A.M. et al., 2017). Установлено, что SCD является железосодержащим ферментом, есть косвенные доказательства роли селена в функционировании данного фермента (Bai Y. et al., 2015; Miyata M. et al., 2020; Shen J. et al., 2020).

Однако, несмотря на многочисленные исследования влияния ВКД на состояние организма и баланс отдельных химических элементов, недостаточно изучены параметры элементного гомеостаза в целом, включающие валовое содержание элементов, металл-лигандные формы эссенциальных микроэлементов, их взаимосвязь с показателями антиоксидантной защиты, липидного и углеводного обменов.

Степень разработанности темы. Эпидемиологические исследования, проводимые в рамках мониторинга питания населения России, свидетельствуют о том, что к основным нарушениям питания населения относится превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат, что приводит к избыточной массе тела и ожирению детского и взрослого населения (Коденцова В.М. и др., 2017). По данным ряда авторов, связанные с ВКД метаболические и морфофункциональные нарушения могут быть

опосредованы изменением уровней химических элементов в организме (Puechova E. Yu. et al., 2019; Kizalaite A. et al., 2019; Rathinasamy J.I.R.A. et al., 2020). Фундаментальными и клиническими исследованиями доказано, что ВКД приводит к нарушению транспорта, распределения, экскреции и накопления ряда химических элементов, что является фактором развития окислительного стресса, воспаления, нарушений углеводного и липидного обменов (Gonzalez-Dominguez A. et al., 2020; Moleti M. et al., 2021; Narahap I.A. et al., 2022; de Sousa Melo S.R. et al., 2022; Steinbrenner H. et al., 2022). Данные метаболические нарушения, наряду с повышенным артериальным давлением, являются основными причинами ряда хронических неинфекционных заболеваний, включая СД2 и ожирение (Chao H.W. et al., 2019; Драпкина О.М. и др., 2022; Каде А.Х. и др., 2022; Мартюшев-Поклад А.В. и др., 2022;).

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 сопровождается их перераспределением по различным белковым фракциям (Maass F. et al., 2020). В настоящее время большое внимание уделяется определению металл-лигандных форм микроэлементов. По мнению ряда авторов, изменение соотношений форм химических элементов в биологических системах, является пусковым механизмом регуляции или дисрегуляции многих физиологических функций живых организмов (Schmidt L. et al., 2018; Arena G., Rizzarelli E., 2019; Solovyev N. et al., 2019; Ajsuvakova O.P. et al., 2020; Maass F. et al., 2020). Таким образом, метаболические нарушения могут быть сопряжены не только с дефицитом или избытком определенного химического элемента, но и с особенностями его перераспределения между различными белковыми фракциями в крови (Humann-Ziehanck E. et al., 2016; Marcinkowska M., Baralkiewicz D., 2016; Mandrioli J. et al., 2017). Современное состояние исследований по проблеме продемонстрировало

высокий потенциал определения форм химических элементов для изучения развития ряда заболеваний и полное отсутствие данных о металл-лигандных формах химических элементов при ВКД.

Важную роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний играет генетическая предрасположенность (Lowy I., 2019). Проводится множество исследований по определению генетических предикторов ожирения, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Goodarzi M.O., 2018; Vujkovic M. et al., 2020). Однако вопрос о непосредственной роли генетических факторов в развитии патологий углеводного и липидного обменов остается дискуссионным, так как нельзя оставлять без внимания воздействие факторов внешней среды, таких как режим питания и физическая активность (Boehme A.K. et al., 2017). Особый интерес в понимании причин развития и прогрессирования алиментарно-зависимых состояний при ВКД представляют экспериментальные исследования с использованием специальных линий лабораторных животных (крысы SHR, ZDF, Zucker Fatty Rat и т.д.), которые демонстрируют генетическую предрасположенность к определённым метаболическим заболеваниям (Wang B. et al., 2014). С использованием данных линий животных были изучены многие аспекты влияния ВКД на организм (Giesbertz P. et al., 2015; Elmarakby A.A., Sullivan J.C., 2021; Otani K. et al., 2022).

Анализ литературных источников показывает, что, несмотря на многочисленные исследования, которые выявили важные закономерности и механизмы адаптации организма, поддерживающие метаболический гомеостаз в условиях неправильного питания, недостаточно изучен вопрос о функциональном сопряжении минерального обмена с морфофункциональными характеристиками и ферментативными системами организма. Изучение ранних нарушений обмена веществ при ВКД может дать возможность их своевременного выявления, что позволит ограничить генерализацию патологических изменений в организме, оптимизировать адаптивные и компенсаторные механизмы и предупредить или замедлить развитие

дальнейшей патологии. Учитывая вышесказанное, исследование минерального обмена с учётом форм химических элементов является актуальным и позволит, наряду с получением новых фундаментальных знаний, решать практические вопросы, связанные с оценкой состояния организма при ВКД.

Цель исследования: выявить влияние высококалорийной диеты на показатели минерального обмена и морфофункциональное состояние лабораторных крыс с наличием и отсутствием генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи:**

1. Изучить на экспериментальной модели (крысы линий Wistar и SHR) воздействие высококалорийной диеты на морфофункциональные и поведенческие показатели, параметры гемограммы, биохимический анализ крови и адаптационные реакции организма (по методике Л.Х. Гаркави с соавторами).

2. Выявить влияние высококалорийной диеты на уровень стеарил-коэнзим-а-десатуразы, активность ферментов антиоксидантной системы и гистологическое строение печени.

3. Провести анализ валового содержания химических элементов в сыворотке крови и печени лабораторных животных при высококалорийной диете, определить особенности накопления и обмена микроэлементов с учетом изучения форм химических элементов в сыворотке крови.

4. Установить взаимосвязь между показателями минерального обмена, биохимическими параметрами и антиоксидантным статусом при высококалорийной диете.

5. Сравнить эффекты высококалорийной диеты на организм животных с наличием (крысы линии SHR) и отсутствием (крысы линии Wistar) генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Научная новизна. Исследование вносит вклад в изучение закономерностей формирования элементного гомеостаза на фоне ВКД в организме животных с наличием и отсутствием генетической предрасположенности к ССЗ. В работе впервые:

- определены маркеры ранних нарушений углеводного и липидного обменов в сыворотке крови (железо, хром, йод, цинк, свинец, кадмий), для крыс с генетической предрасположенностью к ССЗ выявлены дополнительные маркеры (кальций, магний и селен);

- установлено, что ВКД приводит к перераспределению жизненно важных химических элементов в биосубстратах (сыворотка крови и печень): на фоне снижения в сыворотке крови йода, хрома, железа и цинка, зафиксировано накопление этих элементов в печени;

- выявлено, что ВКД приводит к изменению механизма формирования металл-лигандных форм цинка и меди, что проявляется снижением церулоплазминовой фракции меди и увеличением альбуминовой фракции цинка в сыворотке крови;

- установлено, что ВКД, независимо от генетической предрасположенности лабораторных животных к ССЗ, приводит к повышению уровня печеночной SCD, что косвенно свидетельствует о нарушении проницаемости мембран клеток.

Теоретическая значимость работы.

Исследование вносит вклад в развитие представлений о механизмах поддержания элементного гомеостаза при высококалорийной диете. Обнаруженные интегративные процессы между показателями углеводно-липидного обмена с одной стороны, и обеспеченностью химическими элементами с другой стороны, свидетельствуют о тесной взаимосвязи между данными видами обменов. Сравнение показателей элементного гомеостаза у животных с наличием и отсутствием генетической предрасположенности к ССЗ показывает их идентичность, однако выраженность изменений элементного статуса при ВКД более значительна при генетической

предрасположенности к ССЗ. Полученные данные демонстрируют значимости изучения химических форм элементов в крови. Результаты проведенного комплексного исследования доказывают, что изменение соотношений химических форм микроэлементов в сыворотке крови может являться пусковым механизмом дисрегуляции физиологических функций живых организмов, тем самым расширяя представление о значении минеральных веществ для нормальной жизнедеятельности организма.

Практическая значимость работы.

Полученные данные расширяют научную базу для решения практических вопросов, связанных с оценкой и коррекцией состояния организма при ВКД, в том числе с учётом генетической склонности организма к развитию ССЗ и необходимы для развития превентивной медицины и прогнозирования нарушений минерального обмена при различной нутриентной обеспеченности рационов.

Анализ химических форм меди показал наличие нарушений метаболизма данного элемента при ВКД на этапе, предшествующем изменениям общей концентрации в сыворотке крови и печени. Установленные взаимосвязи свидетельствует о высоком потенциале оценки форм химических элементов, возможности прогнозировать и проводить коррекцию обмена химических элементов значительно раньше изменения их сывороточной концентрации и развития клинических проявлений дисэлементозов. Выявленные химические элементы маркеры ранних нарушений углеводного и липидного обменов могут использоваться для донозологической диагностики дисэлементозов, вызванных ВКД.

Разработанная *in vivo* экспериментальная модель ВКД на основе ступенчатого увеличения калорийности питания с введением в рацион избыточного количества жиров и фруктозы показала эффективность ее дальнейшего использования в исследованиях по изучению ранних нарушений углеводного и липидного обменов на лабораторных животных.

Результаты исследований могут быть использованы в лекционных и практических занятиях при изучении физиологии человека и животных, физиологии питания и биохимии микроэлементов.

Теоретико-методологическая основа исследования. Теоретическую основу диссертации составили следующие научные представления:

– о понятии организма, как целостной функциональной системы (Анохин П.К., 1975; Орбели Л.А., 1982);

– о физиологии питания, обмене веществ и энергии (Тутельян В.А., 2010; Агаджанян Н.А., Смирнов В.М., 2012; Жминченко В.М. и др., 2015; Торшин В.И. и др., 2016; Шалыгин Л.Д., 2017);

– о механизмах развития нарушений углеводного и липидного обмена и роли антиоксидантной системы в этих процессах (Дубинина Е.Е., 2006; Smith R.L. et al., 2018; Neha K., et al., 2019; Alkadi H., 2020; Каде А.Х. и др., 2022; Мартюшев-Поклад А.В. и др., 2022);

– о роли стеарил-коэнзим-а-десатуразы в организме (Sampath H., Ntambi J.M., 2014; Koeberle A. et al., 2016; Piccinin E. et al., 2019);

– о химических элементах и их участии в адаптационном процессе (Тутельян В.А. и др., 2002; Агаджанян Н.А., Нотова С.В., 2009; Нотова С.В. и др., 2011; Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2014; Радыш И.В., Скальный А.В., 2015);

– о формах нахождения химических элементов в биологических системах (Michalke V., 2016; Marcinkowska M., Baralkiewicz D., 2016; Ajsuvakova O.P. et al., 2020).

Методологическая основа работы представлена комплексным, системным и лонгитюдинальным подходами к изучению состояния организма в условиях ВКД с использованием поведенческих, биохимических, гематологических, иммуноферментных, колориметрических, гистологических, масс-спектрометрических и хроматографических методов исследования. Для реализации поставленных целей и задач был проведен анализ современных литературных данных отечественных и зарубежных

авторов. Разработан дизайн исследования, включавший изучение состояния организма в условиях ВКД у лабораторных животных с отсутствием генетической предрасположенности к ССЗ – крысы линии Wistar и с наличием генетической предрасположенности к ССЗ – крысы линии SHR.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная экспериментальная модель на основе ступенчатого увеличения калорийности питания с введением в рацион избыточного количества жиров и фруктозы приводит к развитию нарушений морфофункциональных и поведенческих показателей, ранних нарушений углеводного и липидного обменов, напряжению адаптационных реакций.

2. Ферментативные системы организма чувствительны к изменениям в питании; ВКД приводит к увеличению уровня печеночной SCD, снижению активности ферментов АОС и развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени.

3. ВКД приводит к перераспределению химических элементов между биосубстратами, характеризующееся снижением важнейших эссенциальных элементов в сыворотке крови и их накоплением в печени.

4. Анализ химических форм микроэлементов в сыворотке крови наиболее полно отражает изменения минерального обмена.

5. Показатели углеводного и липидного обменов, ферменты антиоксидантной системы сыворотки крови взаимосвязаны с показателями минерального обмена.

6. Для животных с генетической предрасположенности к ССЗ характерна большая степень изменений морфофункциональных показателей и элементного гомеостаза.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования используются в учебном процессе в ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет» на кафедре биохимии и микробиологии химико-биологического факультета и в работе лаборатории нутрициологии Института биоэлементологии (акт внедрения № 143 от

19.12.2023); при разработке и чтении дисциплин «Биохимия животных», «Биологическая роль химических элементов» ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН» (акт внедрения № 01-01-27/461 от 29.08.2023).

Степень достоверности результатов.

Высокий уровень достоверности экспериментальных исследований обеспечивался проведением анализов в аккредитованных лабораториях, посредством использования современных научных методов (поведенческое тестирование; биохимический, гематологический, иммуноферментный и колориметрическим анализ; гистологическое исследование, масс-спектрометрия и хроматография); использованием линейных лабораторных животных, методикой формирования групп сравнения, размером выборки и использованием адекватных поставленным задачам методов статистической обработки данных в компьютерных программах Excel 2010 и STATISTICA 10 (применение непараметрического U-критерия Манна-Уитни).

Апробация материалов диссертации. Основные материалы диссертации изложены на конгрессе FEBS Open Bio (Прага, 2018); Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2020); V Международной научно-практической конференция «Биоэлементы» (Оренбург, 2021); III Объединенном научном форуме физиологов, биохимиков и молекулярных биологов (Сочи, 2021), XIX симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Казань, 2022), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаняновские чтения» (Москва, 2023), XXIV съезд РФО им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023).

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Направление диссертационного исследования соответствует паспорту специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические

науки) по следующим пунктам: п. 1 – закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 2 – молекулярная и интегративная организация физиологических функций; п. 10 – закономерности и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды (географическим, экологическим, социальным / зоосоциальным). Исследование профиля ключевых геномных и эпигенетических механизмов, определяющих устойчивость организма человека к комбинированному воздействию холода, гипоксии и других неблагоприятных факторов окружающей среды; п. 14 – физиологические основы здоровья, здорового образа жизни и долгожительства.

Публикации: по результатам исследования опубликовано 15 работ, 3 из которых опубликованы в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ и 3 в МБД Scopus и WoS. Три публикации относятся к категории К1 и две к категории К2.

Личный вклад автора. Личный вклад в структуру работы соискателя состоит в анализе литературных данных, разработке дизайна исследования и проведении экспериментальной части работы; заборе биологического материала, анализе, обобщении полученных результатов и их интерпретации; подготовке публикаций, презентации данных на российских и международных конференциях. Автором сформулированы основные положения, выводы и подготовлена диссертационная работа. В целом, личный вклад автора в выполнение исследования составил 90 %.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 165 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания организации и методов исследования, собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 439 источников, из них 102 на русском языке и 337 – на иностранных.

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЯ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ НА ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА

1.1 Биологическая роль химических элементов

Важнейшее значение для нормального функционирования организма имеет постоянство химического состава внутренней среды организма. Развитие учения о химическом составе человеческого тела, о роли микроэлементов для жизнедеятельности тесно связано с именами наших выдающихся соотечественников – В.И. Вернадского, А.П. Виноградова, А.И. Венчикова, А.П. Авцына. Многочисленными исследователями доказана важность элементного гомеостаза для нормального функционирования организма (Войнар А.И., 1960; Бабенко Г.А., 1965; Mertz W., 1988; Kirchgessner M., 1993; Агаджанян Н.А., Северин А.Е., 1999; Anke M.K., 2004; Скальный А.В. и др., 2014; Радыш И.В. и др., 2017).

Элементный гомеостаз является частью общей гомеостатической системы организма, нарушение которой отражается на способности организма к адаптации, а также сопровождается расстройствами других видов обмена (Лысиков Ю.А., 2009; Скальный А.В. и др., 2014). Сложная система гомеостаза макро- и микроэлементов поддерживается как адекватным уровнем их поступления, так и экскрецией, что определяется текущими потребностями организма, уровнем метаболической активности, состоянием регуляторных систем (Скальная М.Г., 2013)

По классификации, основанной на количественном признаке, все химические элементы делятся на 3 группы в соответствии с их содержанием в организме: макроэлементы (от 1-9 % до 0,01-0,09 % от массы тела), микроэлементы (в пределах от 10^{-3} до 10^{-5} % от массы тела) и ультрамикроэлементы (в пределах от 10^{-6} до 10^{-12} % от массы тела) (Авцын

А.П. и др., 1991). По классификации, основанной на данных о физиологической роли химических элементов в организме, макроэлементы называют «структурными», а микроэлементы разделяются на четыре группы: эссенциальные, условно-эссенциальные, токсичные и потенциально-токсичные. Однако такое деление достаточно условно, так как, с одной стороны, по мере появления новых знаний о биологической роли химических элементов представления об их эссенциальности или токсичности существенно меняются, с другой стороны, при избыточном содержании эссенциальных элементов наблюдается токсическое воздействие на организм (Anke M.K., 2004; Скальный А.В., Рудаков И.А., 2004).

Макроэлементы играют важную роль в формировании структуры тканей и органов (Скальный А.В., 2004а; Fraga C.G. et al., 2005; Zheng W., 2020). Соотношение ряда макроэлементов создает кислотно-щелочное равновесие в крови и внутри клеток. Так хлор, сера и фосфор оказывают в большей степени кислотное действие, тогда как кальций, калий, натрий и магний проявляют щелочное действие (Oteiza P.I., 2010).

Установлено, что магний является кофактором более 40 ферментов необходимых для физиологического обмена углеводов (гексокиназа, глюкокиназа, фосфофруктомутаза, елоназа и др.), более 30 ферментов липидного метаболизма (ацил-КоА синтетазы среднецепочечных жирных кислот, лецитин-холестерин ацетилтрансферазы, лигазы длинноцепочечных жирных кислот и др.) и способствует повышению чувствительности тканей к инсулину (Cowan J.A., 2002; Wolf F.I., Cittadini A., 2003; Скальный А.В., 2004).

Многие микроэлементы, несмотря на небольшое содержание, играют важную роль для нормального функционирования организма благодаря их разнообразной биологической роли. Они участвуют в тканевых, клеточных и субклеточных функциях, к которым относятся иммунная регуляция с помощью гуморальных и клеточных механизмов (Карзакова Л.М., 2005; Wintergerst E.S. et al., 2007; Avery J.C., Hoffmann P.R., 2018), нервная

проводимость (Araki S. et al., 1993; Зангиева З.К. и др., 2013), мышечные сокращения (Baj J. et al., 2020), регулирование мембранного потенциала (Yamada S. et al., 2021), активность митохондрий (Sumneang N. et al., 2020; Sandoval-Acuna C. et al., 2021), инициация выработки гормонов (Попова Л.Н. и др., 2011; Baltaci A.K. et al., 2019; Тако Е., 2019), участие в работе ферментативных систем (Baltaci A.K. et al., 2018) и т.д. Когда оптимальные условия баланса химических элементов изменяются, из-за их дефицита или избытка, то нарушаются определенные функции организма, что в дальнейшем может повлечь за собой развитие ряда заболеваний (Бахтина, Г.Г. и др., 2007).

Микроэлементы, в основном, действуют в организме не самостоятельно, а входят в состав ферментов, как обязательные компоненты, без которых невозможно их образование и функционирование. Ферменты, которые содержат в качестве активной группы биометаллы, называются металлоферментами (Jomova K. et al., 2022). При отсутствии определенных химических элементов такие ферменты теряют свою активность или вовсе не образуются (Esaki N., Soda K., 1996). Важную роль в процессах биологического катализа играют металлы с переменной валентностью (медь, железо, хром и др.), которые обладают способностью быстро отдавать или забирать электрон (Jomova K. et al., 2022). Механизм действия химических элементов также включает в себя как прямое воздействие на выработку гормонов, так и опосредованно через регулирующие механизмы (гипоталамо-гипофизарный) (Скальная М.Г., 2013).

Самым распространенным переходным металлом в организме человека является железо (Dlouhy A.C., Outten C.E., 2013). Три четверти железа организма содержится в протопорфириновом комплексе гема, который является необходимым для переноса кислорода компонентом, входящим в состав простетической группы гемоглобина (Soares M.P., Hamza I., 2016). Сходным образом железо связывается и с порфиринами гемопротеинов, например цитохромами и мышечным миоглобином (Kranz R.G. et al., 2009;

Sanchez M. et al., 2017). Железо входит в состав важнейших ферментов антиоксидантной защиты организма – каталазы, предохраняющей эритроциты от окислительного гемолиза и пероксидазы, предохраняющей клетки от их разрушения перекисными соединениями, восстанавливая гидроперекиси липидов до безопасных спиртов (Galaris D. et al., 2019). Одним из ключевых ферментов липидного обмена является железосодержащий фермент SCD (Shen J. et al., 2020). Для реакции десатурации требуется молекулярный кислород, который активируется железом, и цитохром b5, который восстанавливает железо (Bai Y. et al., 2015). С другой стороны, железо может оказывать токсическое воздействие, если его концентрация в организме превышает связывающую емкость железосодержащих белков. Примером может служить железозависимая форма программированной гибели клетки (ферроптоз), впервые описанная в 2012 г. Характерной особенностью данного процесса является железозависимое перекисное окисление липидов (Galaris D et al., 2019). Данный процесс инициируется двухвалентным железом и перекисью водорода посредством реакции Фентона (Lu S. et al., 2021). Ферроптоз участвует в развитии ряда патологических процессов в организме (Xie Y. et al., 2016).

Кофактором более чем 300 ферментов и вторым наиболее распространенным и незаменимым микроэлементом в живом организме является цинк (Miyata S., 2016). Зависимость от цинка была обнаружена во всех классах ферментов – трансферазах, гидролазах, лиазах, изомеразах, оксидоредуктазах и лигазах (Wessels I. et al., 2017). Именно Zn^{2+} поддерживает стабильность важнейшего фермента антиоксидантной защиты организма цинк-медь-содержащей супероксиддисмутазы (СОД) (Lewandowski L. et al., 2019). Учеными предполагается, что более 10 % генома человека кодируют цинковые белки (Andreini C. et al., 2006). Цинк необходим для синтеза коллагена, правильного функционирования инсулина и дигидрокортикостерона (Cruz K.J.C. et al., 2018; Baltaci A.K. et al., 2019; Легонькова Т.И. и др., 2019). Данный микроэлемент участвует в активации

металлотioneинов – низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина, препятствующих окислительному стрессу и связывающих тяжёлые металлы. Восстановленная, не содержащая металлов форма такого белка, называется тioneином и может связывать до семи ионов цинка (Hubner C., Haase H., 2021). Цинк может замещать собой металлы, активно участвующие в реакциях образования свободных радикалов, и, таким образом, ослаблять специфическое для клеток окислительное повреждение (Jarosz M. et al., 2017). Согласно современным данным, во всем мире около двух миллиардов человек страдают от дефицита цинка (Wessels I. et al., 2017). В проспективном когортном исследовании, проведенном в США, было проанализировано фактическое питание 82 тысяч женщин и продемонстрировано, что низкое потребление цинка приводит к увеличению риска развития диабета на 17 % (Sun Q. et al. 2009). В целом растет число исследований, подтверждающих связь различных проявлений нарушения углеводного и липидного обменов с уровнем цинка в организме (Корчина Т.Я. и др., 2011). Как в экспериментальных, так и в клинических работах показано, что цинк оказывает влияние на содержание лептина, инсулина, а его уровень коррелирует со степенью ожирения (Skalnaya M.G., Demidov V.A., 2007). Это связано с тем, что цинк входит в состав таких ферментов, как фосфоглюкомутаза, альдолаза и многих других ферментов, регулирующих процессы гликолиза и гликогенеза (Kimura E., Kikuta E., 2000). В настоящее время доказанно, что биосинтез и хранение инсулина регулируется ионами цинка, входящими в состав зрелых секреторных гранул поджелудочной железы (Дейнека Н.И., 2015). Показано, что в качестве кофактора Zn^{2+} не только принимает участие в процессинге и хранении инсулина, но и является сигнальной молекулой для α -клеток поджелудочной железы, высвобождаясь во внеклеточное пространство после секреции инсулина (Шейбак В.М., 2015a). В то же самое время избыток цинка также негативно влияет на организм, оказывая токсическое воздействие на различные ткани и органы, включая кроветворную и эндокринную системы, мутагенное и

нефротоксическое действие (Piao F. et al., 2003). По данным многочисленных авторов, нарушение гомеостаза данного химического элемента может стать причиной многих хронических заболеваний, таких как неврологические расстройства, возрастные дегенеративные заболевания, атеросклероз, ряд злокачественных новообразований и различных патологий углеводного и липидного обменов (Maret W., 2017; Kawahara M. et al., 2018; Sanna A. et al., 2018; Takatani-Nakase T. et al., 2018; Подзолков В.И. и др., 2019).

После железа и цинка медь является третьим наиболее распространенным эссенциальным микроэлементом в организме (Balsano C. et al., 2018). Медь входит в состав витаминов, гормонов, ферментов, участвует в процессах обмена веществ, тканевом дыхании и т.д. (Harris E.D., 2003). Например, действие меди на углеводный обмен проявляется через ускорение процесса окисления глюкозы и торможение распада гликогена в печени (Harder N.H.O. et al., 2020). Также как и цинк, медь важна для правильного функционирования цинк-медь-содержащей СОД (Bonaccorsi M. et al., 2020). Медь входит в состав такого металлопротеина, как церулоплазмин. Церулоплазмин, являясь ферроксидазой, участвует в метаболизме железа и во многих окислительно-восстановительных реакциях организма (Кривохижина Л.В. и др., 2003; Gimenez V.M.M. et al., 2021; Liu Z. et al., 2022). Учеными было продемонстрировано, что даже незначительный дисбаланс меди может привести к нарушению выработки энергии, метаболизма глюкозы и холестерина, усилению окислительного стресса, увеличению накопления железа в тканях и сократительной способности миокарда (Morrell A. et al., 2017; Shibasaki S. et al., 2017; Fukai T. et al., 2018; Тиньков А.А. и др., 2020).

Наряду с медью и цинком с функционированием СОД связан марганец, который входит в структуру марганцевой СОД (Zelko I.N. et al., 2002). Метаболическая роль марганца связана с функционированием ряда других металлоферментов и выполнением в организме многочисленных функций: участие в синтезе и обмене нейромедиаторов в нервной системе; в обмене

гормонов щитовидной железы; в регуляции обмена витаминов С, Е, группы В, меди; участие в обеспечении полноценной репродуктивной функции (Нугайбекова Г.А., Берхеева З.М., 2011; Erikson K.M., Aschner M., 2019; Studer J.M. et al., 2022; Obsekov O.V. et al., 2023). Особенно выраженное действие марганец оказывает на углеводный и липидный обмены, посредством усиления гипогликемического эффекта инсулина, повышения гликолитической активности и интенсивности утилизации жиров (Lee S.H. et al., 2013). Несмотря на то, что данный химический элемент является эссенциальным, его избыточное воздействие может оказать существенное влияние на здоровье организма (Шестова В.Г. и др., 2014). Воздействие высоких уровней марганца может стать причиной неврологических и репродуктивных заболеваний (Зайцева Н.В. и др., 2008; Bakulski K.M. et al., 2020).

Ключевым компонентом некоторых жизненно важных энзимов является селен. Данный микроэлемент входит в состав селенопротеинов, которые содержат в своей структуре один или несколько остатков селеносодержащей аминокислоты селеноцистеина (Mangiarane E. et al., 2014). Селен является необходимым компонентом активного центра глутатионпероксидазы (ГП). Из восьми существующих изоформ глутатионпероксидазы пять имеют остаток селеноцистеина (Wang N. et al., 2017). Данная группа ферментов является ключевой для защиты организма от окислительного стресса, катализируя восстановление пероксида водорода до воды и окисленных липидов до спиртов с использованием глутатиона (Carocho M., Ferreira I.C.F.R., 2013). Селен нужен для правильного функционирования тиоредоксинредуктазы и йодтирониндейодиназы, также необходимых для правильного окислительно-восстановительного гомеостаза клеток организма (Narriharan S., Dharmaraj S., 2020). Экспериментальное исследование, проведённое на животных, показало, что дефицит селена в рационе вызывает окислительно-восстановительный дисбаланс, что приводит к увеличению содержания свободных радикалов и снижению активности

антиоксидантных ферментов (Li S. et al., 2021). Селен участвует в обмене фосфолипидов клеточных мембран и жирных кислот (Голубкина Н.А. и др., 2002). В 2020 году группой японских ученых в эксперименте с лабораторными мышами было показано, что пищевая добавка селена оказывала положительное воздействие на стеатоз печени, снижая экспрессию генов, связанных с окислительным стрессом и с синтезом жирных кислот (Miyata M. et al., 2020).

Хром играет важную роль в регуляции углеводного и липидного обменов (Maret W., 2019). Биологические эффекты хрома связаны с его влиянием на так называемый фактор толерантности к глюкозе, который необходим для взаимодействия инсулина с инсулинчувствительными рецепторами клеток (жировая ткань, мышцы) (McCarty M.F., 1980). Многочисленными исследованиями было показано, что активность данного фактора падает при дефиците хрома (Аблаев Н.Р., Батырбаева Д.Ж., 2015; Yao X. et al., 2021). Нарушение толерантности к глюкозе сопутствует СД2 и проявляется в виде гипергликемии на фоне дефицита хрома (Kazi T.G. et al., 2008). Многочисленными экспериментальными работами показано, что хром способен усиливать все метаболические функции инсулина и зависящие от данного гормона процессы (Suksomboon N., 2014; Kooshki F. et al., 2021; Zhao F. et al., 2022; Шарипова М.М. и др. 2022). Участвуя в регуляции липидного обмена, хром не даёт накапливаться в крови липопротеинам низкой плотности, способствуя их расщеплению и выведению из организма (Корчина Т.Я. и др., 2016). Однако, несмотря на большое количество исследований, точные механизмы физиологического действия хрома остаются неясны.

Кобальт является структурным компонентом витамина В₁₂, необходимого для кроветворения, функционирования нервной ткани, мышц и печени (Giedyk M. et al., 2015; Кадырова Р.Г. и др., 2017; Green R., Miller J.W., 2022). Кобальт также принимает участие в синтезе гормонов щитовидной железы, повышая усвоение железа и синтез гемоглобина,

являясь мощным стимулятором эритропоэза (Леханова Е.Н. и др., 2010; Glade M.J., Meguid M.M., 2018).

По данным Эндокринологического научного Центра, реальное потребление йода жителями России в 2-3 раза ниже рекомендованного уровня, что создает серьезную угрозу здоровью россиян (Горбачев А.Л., 2013). Это связано с тем, что йод играет центральную роль в физиологии щитовидной железы, являясь не только субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и одним из регуляторов гормоногенеза и пролиферации тиреоцитов (Sorrenti S. et al., 2021). Состояние йододефицита у женщин репродуктивного возраста приводит к внутриутробным порокам и нарушениям интеллектуального развития новорожденных детей (Шарапова О.В., и др., 2004; Niwattisaiwong S. et al., 2017). Учитывая огромное значение тиреоидных гормонов в формировании интеллектуального статуса, физиологического течения многих метаболических процессов, роста и развития, исследование уровня йода в организме используют в качестве параметра здоровья населения (Платонова Н.М., 2015; Paschou S.A. et al., 2022).

Токсичные микроэлементы (в частности, тяжелые металлы) составляют обширную и опасную группу химических элементов (Vazquez M. et al., 2015). В условиях интенсивного развития промышленности, в результате деятельности предприятий металлургической, химической, топливно-энергетической, перерабатывающей промышленности концентрация данных металлов в почве, воде, воздухе в десятки раз превышает допустимые уровни. В дальнейшем это способствует накоплению тяжёлых металлов в продовольственных и кормовых культурах, которые в конечном итоге вовлекаются в пищевую цепь и попадают в организм животных и человека, оказывая неблагоприятное воздействие на их здоровье (Эльбекьян К.С. и др., 2009; Горлов И.Ф. и др., 2012; CDC, 2019; Fu Z., Xi S. et al., 2020). Согласно данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний, свинец, мышьяк, кадмий, ртуть и марганец являются самыми опасными

загрязняющими агентами окружающей среды (ATSDR, 2019). Одним из механизмов токсического действия может быть антагонистическое взаимодействие токсичных элементов с эссенциальными элементами (Moullis J.M., 2010). Результатом подобных эффектов является вытеснение металлов из активных центров белков с последующей утратой их биологической активности (Bridges C.C., Zalups R.K., 2005). Показано, что уровень тяжелых металлов (свинец, кадмий и ртуть) обратно пропорционально связан с рисками развития абдоминального ожирения (Li T. et al., 2022). В 2017 году Andrade V. с соавторами показал, что совместное воздействие свинца, мышьяка, ртути и марганца может изменять холинергическую систему за счёт усиления токсического действия данных металлов посредством их синергетического взаимодействия. Группа учёных из Пакистана занималась изучением воздействия тяжелых металлов (свинец, марганец, кадмий и мышьяк) на крыс с сахарным диабетом. Результаты проведённого исследования показали, что ткани внутренних органов (сердце, почки, печень, поджелудочная железа и селезёнка) как больных, так и здоровых грызунов подверглись дегенерации в результате действия смеси тяжелых металлов. Однако было установлено, что крысы с диабетом более склонны к повреждению данных органов по сравнению с крысами, не страдающих диабетом (Riaz M.A. et al., 2020). Перекрестное исследование, выполненное учёными из США показало, что уровни свинца и кадмия обратно пропорционально связаны с ИМТ (Padilla M.A. et al., 2010). В другом исследовании сообщалось, что уровень ртути в крови также был обратно пропорционально связан с ИМТ (Rothenberg S.E. et al., 2015). Подобные данные, о роли тяжелых металлов в развитии и прогрессировании патологий углеводного и липидного обменов, представлены в многочисленных исследовательских работах (Ceja-Galicia Z.A. et al., 2017; Soomro M.H. et al., 2019; Yang A.M. et al., 2020; Jia X. et al., 2021; Duc H.N. et al., 2022).

Таким образом, с одной стороны, макро- и микроэлементы абсолютно необходимы для нормального протекания обмена веществ, роста и развития,

защиты от вредного воздействия окружающей среды, снижения риска различных заболеваний, надежной деятельности органов и систем организма, т.е. обеспечения всех жизненных функций, с другой стороны, могут оказывать токсическое воздействие. Важной особенностью функционирования химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом посредством антагонистических и синергетических эффектов. Нарушение баланса одного элемента может привести к нарушению гомеостаза других химических элементов, что показывает актуальность комплексного изучения микроэлементного статуса организма.

1.2 Характер питания современного человека и его влияние на минеральный обмен и функциональное состояние организма

В связи с тем, что для человека характерен, в основном, алиментарный путь поступления микроэлементов, существенная роль в адекватной обеспеченности макро- и микроэлементами отводится сбалансированному питанию (Драпкина О.М. и др., 2021; Capone K., Sentongo T., 2019).

Питание является основным источником получения энергии и ценных питательных веществ, обеспечивающих функционирование всех физиологических и биохимических процессов в организме человека и животных (Тутельян В.А., 2021). Поэтому от питания, его состава и регулярности зависит качество и скорость обменных процессов (Cena H., Calder P.C., 2020; Жолдакова З.И. и др., 2021). Нарушения питания составляют от 30 до 50 % причин возникновения ССЗ, СД2 и ожирения. Здоровое питание может предотвратить до 80 % инфарктов миокарда, инсультов и диабета (Тутельян В.А., 2021). Организм может адекватно использовать умеренные количества углеводов, жиров и белков (Smith R.L. et al., 2018). Однако, питание современного человека характеризуется

беспрецедентно высоким уровнем потребления высококалорийной пищи (Speakman J.R., 2013; Батурин А.К. и др., 2020).

Эпидемиологические исследования, проводимые в рамках мониторинга питания населения РФ с участием учреждений Минздрава России, Роспотребнадзора, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и других научно-исследовательских институтов, свидетельствуют о том, что к основным нарушениям полноты и сбалансированности питания населения нашей страны относятся превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат, что приводит к избыточной массе тела и ожирению детского и взрослого населения (Коденцова В.М. и др., 2017). Первые признаки того, что ожирение приобретает масштабы эпидемии, появились в США и Европе. По данным за 2014 год число людей с избыточным весом (индекс массы тела (ИМТ)=25-30) или страдающих ожирением (ИМТ>30) в США в два раза превышает число людей с нормальным весом (Ogden C.L. et al., 2014). Одной из ключевых детерминант развития данной проблемы является так называемый «западный тип питания» (Cena H., Calder P.C., 2020). Наиболее характерными тенденциями такого типа питания, приводящего к повышению калорийности, являются увеличение потребления продуктов животного происхождения, насыщенных жиров и гидрогенизированных растительных масел, содержащих трансжирные кислоты при одновременном снижении потребления других групп продуктов, в частности фруктов и овощей, блюд из цельного зерна и бобовых, рыбы (Мигунова Ю.В., Садыков Р.М., 2018; Frates V., Smith A., 2022). По данным А.К. Батурина с соавторами у населения России более 63 % энергии рациона составляют моно- и дисахариды (природные и добавленный сахар) и жиры, 25 % энергии полисахариды и около 12 % белки. Таким образом, почти 2/3 энергии представлено чистыми («пустыми») источниками энергии (Батурин А.К. и др., 2020).

Также растёт потребление рафинированных углеводов, особенно фруктозы, которая достаточно часто используется в производстве, как подсластитель продуктов питания и напитков (Taskinen M.R. et al., 2019).

Потребление фруктозы с 1986 года выросло в среднем на 16 % и продолжает увеличиваться. Данное обстоятельство связывают с увеличением распространенности ожирения среди населения (Mamikutty N. et al., 2014). Причина большего вреда фруктозы в сравнении с глюкозой заключается в различии их метаболизма (Horst K.W.T, Serlie M.J., 2017). Посредством нескольких механизмов фруктоза способствует увеличению количества жира в организме и препятствует его сжиганию для получения энергии (de Castro U.G.M. et al., 2013).

Следствием этих изменений в структуре питания и образе жизни явился рост хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), связанных с питанием, таких как ожирение, СД2, ССЗ, артериальная гипертензия, которые становятся все более важными причинами инвалидности и преждевременной смерти (Драпкина О.М. и др., 2022; Каде А.Х. и др., 2022; Мартюшев-Поклад А.В. и др., 2022; Chao H.W. et al., 2019). По данным Всемирной Организации Здравоохранения от ХНИЗ во всем мире ежегодно умирает около 41 млн. человек, что составляет 71 % всех случаев смерти, из них более 15 млн. человек умирают в возрасте от 30 до 69 лет (WHO, 2019). Исследования последних лет показывают, что во всем мире уже более 1,9 миллиарда взрослых людей имеют избыточный вес, 650 миллионов страдают ожирением (Afshin A. et al., 2017; Ahirwar R., Mondal P.R., 2019). По данным Международной федерации диабета установлено, что 451 миллион человек страдает СД2 и ожидается, что к 2045 году эти цифры увеличатся до 693 миллионов. Насчитывается 374 миллиона человек с нарушением толерантности к глюкозе, у 21,3 миллиона женщин развивалась гипергликемия во время беременности (Cho N.H. et al, 2018). По данным Росстата у 21,6 % населения РФ имеется не менее двух заболеваний, связанных с питанием (артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, гиперхолестеринемия, сниженный уровень гемоглобина, гипергликемия) (Коденцова В.М. и др., 2017а).

Потребление высококалорийной пищи и развивающееся на этом фоне ожирение приводит к развитию тревожных расстройств и депрессии (Fulton S. et al., 2022). Современные исследователи связывают данный факт с тем, что высококалорийные продукты питания, употребляемые в избыточных количествах, могут модулировать биомаркеры, связанные с тревожными расстройствами и депрессией, а также ожирением и СД2. Различные исследовательские группы к таким биомаркерам относят инсулиноподобный фактор роста 1, нейропептид Y, глюкагоноподобный пептид-1. Данные молекулы действуют через биохимическую сигнализацию кишечно-мозговой оси, являющейся комплексной нейрогуморальной связующей системой, необходимой для поддержания метаболического гомеостаза в организме (Lang U.E. et al., 2015; Li Y. et al., 2017; Zielinska M. et al., 2022).

Важную роль в развитии данных заболеваний играет генетическая предрасположенность (Lowy I., 2019). Проводится множество исследований по определению генетических предикторов ожирения, сахарного диабета и ССЗ (Goodarzi M.O., 2018; Vujkovic M. et al., 2020). Однако вопрос о непосредственной роли генетических факторов в развитии патологий нарушений углеводного и липидного обменов остается дискуссионным, так как нельзя оставлять без внимания воздействие факторов внешней среды, таких как режим питания и физическая активность (Boehme A.K. et al., 2017). Безусловно, хронические заболевания имеют множество причин, однако, в основе развития большинства ХНИЗ лежат алиментарно-зависимые факторы риска, обусловленные нарушениями структуры питания (Cordain L. et al., 2005).

Переход от цельных продуктов к обработанным, рафинированным приводит к снижению количества питательных нутриентов в современном рационе западного типа. Поэтому, несмотря на повышенную калорийность питания, такой рацион не соответствует рекомендуемым диетическим требованиям по потреблению макро- и микроэлементов (Frame-Peterson L.A. et al., 2017; Gasmi A. et al., 2022). Кроме того, для коррекции избыточного

веса и ожирения большинство авторов рекомендуют снижать калорийность питания, не учитывая, что такой подход может привести к еще большему дефициту эссенциальных элементов в организме (Moreno B. et al., 2016; Witjaksono F. et al., 2018; Muscogiuri G. et al., 2021; Liu D. et al., 2022).

Недостаточное потребление микронутриентов в настоящее время является массовым и постоянно действующим фактором (Maggini S. et al., 2018). Влияние алиментарно-зависимого дефицита химических элементов на организм человека и животных представлено в ряде исследований (Schiavo L. et al., 2018; Mohammadifard N. et al., 2019; Iddir M. et al., 2020; Fedele D. et al., 2021; Adeniran S.O. et al., 2022). Изучаются вопросы взаимосвязи нерационального питания и сопутствующего ему патологий с элементным гомеостазом (Prado E.L., Dewey K.G., 2014; Maggini S. et al., 2018).

По мнению большинства авторов, проблема, связанная с недостаточным поступлением из пищи химических элементов, затрагивает более миллиарда человек по всему миру (Dubey P. et al., 2020). Так, по приблизительным оценкам дефицит йода затрагивает 35-45 % населения мира, 25 % населения Земли подвержены риску дефицита цинка (Maret W., Sandstead H.H., 2006; Hatch-McChesney A., Lieberman H.R., 2022). По мнению Д. Оберлиса (2008), 3 миллиарда человек в мире, вероятно, страдают от дефицита хрома в организме.

У всех категорий населения России отмечается круглогодичный дефицит минеральных веществ во всех регионах, что оказывает существенное отрицательное влияние на показатели состояния здоровья (Конюхов В.А. и др., 2007; Коденцова В.М. и др., 2017). Например, в рационе россиян на фоне природного йоддефицита выявлено недостаточное потребление кальция и ряда микроэлементов (Коденцова В.М. и др., 2018). По данным ряда авторов население большинства европейских стран страдает от легкого или умеренного дефицита йода, тем самым подвергаясь риску развития йоддефицитных расстройств (Laurberg P. et al., 2000; Vitti P. et al., 2001). Фактическое среднее потребление йода жителем России составляет

всего 40-80 мкг в день, что в 3 раза меньше установленной нормы (150–250 мкг) (Дедов И.И. и др. 2022). Наряду с природными факторами, обусловленными геохимическими особенностями территории проживания, значительное влияние на уровень йода в организме оказывает структура питания, и современные подходы к приготовлению пищи (Woodside J.V., Mullan K.R., 2021).

В условиях высококалорийной диеты с большим содержанием атерогенных насыщенных жиров, недостаток в пище магния способствует очень раннему (вплоть до детского и подросткового возраста) началу развития склеротического поражения сосудов (Оберлис Д. и др., 2008; McFarlin B.K. et al., 2017).

Дефицит цинка напрямую связан с рационом, в частности с редким употреблением богатых цинком продуктов, таких как печень, морепродукты, пшеничные зародыши, рисовые отруби, овсяная мука, горох, шпинат, орехи (Benedictis C.A.D. et al., 2023). Группой ученых из Италии было показано, что у людей в возрасте 60-65 лет и старше потребление цинка составляет менее 50 % от рекомендуемой суточной нормы (Moschegiani E. et al., 2013).

Во всем мире из-за неправильного питания примерно 40 % беременных женщин страдают от дефицита железа, что может стать причиной преждевременных родов, слабости родовой деятельности, иммунодефицита, а также внутриутробных пороков развития (Stanley A.Y. et al., 2022).

Снижение уровня железа в рационе является одной из основных причин развития железодефицитной анемии (Gattermann N. et al., 2021; Kumar A. et al., 2022) и отрицательно сказывается на инфекционной заболеваемости, так как приводит к снижению клеточного иммунитета (Mattiello V. et al., 2020). Изменения в уровне железа также напрямую связаны с такими метаболическими нарушениями, как ожирение, инсулинорезистентность, СД2, неалкогольная жировая болезнь печени, гипертония и атеросклероз (Qiu F. et al., 2022). Алиментарно-зависимой причиной железодефицита в организме является и нарушение усвоения этого

элемента при не сбалансированном по микронутриентному составу рационе (Макарова Т.М., Конюхова Л.В., 2006; Milman N.T., 2020; Wang W. et al., 2021).

Основной причиной дефицита хрома является его недостаточное поступление с пищей. Известно, что хром усиленно выводится из организма в случае преимущественного питания макаронными изделиями, белым хлебом и сладостями, что ведёт к его недостатку, а затем дефициту (Корчина Т.Я. и др., 2016). В тоже время достаточное поступление хрома с питанием улучшает липидный профиль крови и действие инсулина (Chen Z.C., Ma J.F., 2015). Так, например, исследование, проведенное в Индии, показало, что пищевая добавка хрома улучшает уровни глюкозы в крови, инсулина, холестерина и гликированного гемоглобина у пациентов с СД2 (Sharma S. et al., 2011). Длительное хранение и термообработка пищи, избыточное потребление легкоусвояемых углеводов и жирной пищи уменьшают биодоступность и усвоение хрома (Petroni M.L. et al., 2021; Afzal S., Quinones G.A.O., 2022).

По данным Института питания РАМН и результатам клинических исследований, практически на всей территории России наблюдается дефицит селена. В Москве дефицит данного микроэлемента был выявлен у 80 % женщин репродуктивного возраста, у 33 % детей и 38 % мужчин старше 30 лет (Глотова И.А. и др., 2013). В Оренбургской области, по данным Института Биоэлементологии ОГУ, дефицит селена характерен для 99 % взрослого населения (Нотова С.В. и др., 2005; Мирошников С.А. и др., 2008). При дефиците селена наблюдается снижение иммунитета, повышение склонности к воспалительным заболеваниям, снижение функции печени, кардиопатия, репродуктивная недостаточность, замедление роста и др. (Hu W. et al., 2021; Mojadadi A. et al., 2021).

Важно отметить тот факт, что в современной литературе существует большое количество информации о состоянии минерального обмена при уже сложившейся конкретной патологии, однако практически полностью

отсутствуют данные о минеральном обмене при ранних нарушениях углеводного и липидного обменов на фоне ВКД при котором повреждения функциональных систем организма еще нет, но уже можно выявить неадекватность гомеостатических компенсаторно-приспособительных механизмов.

Таким образом, эпидемиологические исследования последних лет указывают на широкое распространение дефицитов микронутриентов, что связано, в том числе и с преобладанием высококалорийной пищи. Увеличение потребления калорий выше уровня необходимого для требуемого расхода энергии в организме приводит к нарушениям углеводного и липидного обменов, включающих снижение толерантности к глюкозе, ожирение, дислипидимию и гипертонию. В этой связи изучение показателей минерального обмена при высококалорийной диете является актуальным и своевременным.

1.3 Современные подходы к оценке элементного статуса организма

Существует ряд работ, показывающих информативность исследования валового содержания химических элементов в различных биосубстратах, как маркеров патологических состояний (Кожин А. А., Владимирский Б.М., 2013; Zhou O. et al., 2019). В последнее время получил широкое распространение метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для определения валового содержания элементов в образце на уровнях до 10^{-9} - 10^{-12} % (Подунова Л.Г. и др., 2003; Bohn M.K. et al., 2023). В клинко-лабораторной практике в качестве биосубстратов для определения баланса химических элементов в организме используют кровь и мочу (Гизингер О.А. и др., 2019; Li Z. et al., 2019; Hasanato R.M., 2020). Современные исследователи разрабатывают новые концептуальные представления об эпидемиологической и клинической значимости уровня химических элементов в таких биосубстратах, как волосы, ногти, слюна, слезная

жидкость, спинномозговая жидкость и т.д. (Гресь Н.А. и др., 2013; Stojavljevic A. et al., 2020; Савинов С.С., Дробышев А.И., 2022; Chen Y.J. et al., 2022; Нao Z. et al., 2022). Значительный интерес в экспериментальных исследованиях для оценки обмена химических элементов в организме представляют различные ткани и внутренние органы, которые вовлечены в процессы депонирования и аккумуляции элементов (Скальный А.В., 2000; Скальный А.В. и др., 2012; Серебрянский Е.П., 2003; Rakic A. et al., 2020). Например, особую актуальность представляют различные участки головного мозга с целью изучения развития и прогрессирования ряда нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением элементного гомеостаза (Bohic S. et al., 2011; Томилова И.К. и др., 2012; Xu L. et al., 2020); печени, как ключевого органа гомеостаза химических элементов (George J. et al., 2019; Shumakova A.A. et al., 2021); костной ткани, как главного депо минеральных солей (Gaffney-Stomberg E., 2018) и т.д.

Наряду с большим количеством исследований валового содержания микроэлементов, существуют исследования, касающиеся различных структурных аспектов определяемых химических элементов (Coverdale J.P.S. et al., 2019). В зависимости от задач анализа могут учитываться: изотопный состав, электронное состояние, нахождение элемента в форме неорганического соединения или в связи с органическими соединениями и т.д. (Скальный А.В., Вятчанина Е.С., 2008). Это связано с тем, что исследования последних десятилетий показали, что различные соединения одного и того же элемента могут проявлять разные эффекты, так как биологические функции металлов зависят от ряда характеристик (Michalke B., 2003). Классическими наглядными примерами являются видообразования следующих химических элементов: мышьяк (III) и мышьяк (V) токсичны, а мышьякорганическое соединение арсенобетаин – нетоксичен (Jia Y. et al., 2018); хром (III) является эссенциальным и участвует в метаболизме глюкозы, а хром (VI) высокотоксичен и способствует развитию рака (Siddiqui K. et al., 2014; Saraiva M. et al., 2021); абсорбционная способность железа (II)

ниже по сравнению с железом (III), но только железо (II) эффективен при коррекции дефицита железа, что является важным аспектом при создании биологически активных добавок (Aucisek A. et al., 2014); ртутные неорганические соли менее опасны, чем метилированные формы (Bjorklund G. et al., 2017).

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их метаболизме, биодоступности и возможном токсическом воздействии на экологические системы и живые организмы. Только знание химической формы элемента может предоставить информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента. По этой причине определение химических форм элементов имеет большое прикладное значение (Michalke B., 2003; Marcinkowska M., Baralkiewicz D., 2016). Для решения данной задачи применяется аналитическая процедура анализа химических форм (speciation analysis), представляющая собой определение и/или количественное измерение одной или более химической формы, в виде которых элемент присутствует в образце (Templeton D.M. et al., 2000; Michalke B., 2003). При анализе химических форм достаточно часто применяют сочетание нескольких методов, например, масс-спектрометрии с жидкостной или газовой хроматографией (Vogiatzis C.G., Zachariadis G.A., 2014; Schmidt L. et al., 2018).

Металлы в организме взаимодействуют с различными низкомолекулярными (цитрат, оксалат, аминокислоты и т.д.) и макромолекулярными (белки, нуклеиновые кислоты и т.д.) лигандами (Keith-Roach M.J., 2010; Philips A. et al., 2015; Rekhi H. et al., 2017; Kontoghiorghes G.J., 2020). Например, органические формы соединений селена представлены селеноаминокислотами (селеноцистеин, селенометионин), специфическими селенопротеинами (селенопротеин Р, глутатионпероксидаза,

тиоредоксинредуктаза и др.) и специфическими белками (Humann-Ziehanck E. et al., 2016; Mandrioli J. et al., 2017; Solovyev N.D., Michalke B., 2017). Следовательно, нарушения в организме могут возникнуть в результате не только дефицита или избытка определенного элемента, но и из-за изменений его распределения по различным металлосвязывающим (хелатирующим) агентам.

Предметами исследования в большинстве работ, связанных с анализом химических форм, являются объекты окружающей среды – вода и почвы, а также биологические образцы, непосредственно являющиеся продуктами питания или служащие сырьём для их производства: растения, грибы и морепродукты (Crea F. et al., 2013; Rabajczyk A., Namiesnik J., 2014; Kumarathilaka P. et al., 2018; Schmidt L. et al., 2018). Не меньшее внимание уделяется медико-биологической теме исследований – экспериментальным и клиническим объектам анализа, таким как сыворотка крови и спинномозговая жидкость лабораторных животных и человека (Arena G., Rizzarelli E., 2019; Solovyev N. et al., 2019; Ajsuvakova O.P. et al., 2020; Maass F. et al., 2020).

В центре внимания современных исследований находится изучение химических форм эссенциальные элементов. За последнее десятилетие появилось большое количество работ связанных с определением металл-лигандных форм микроэлементов при изучении нейродегенеративных заболеваний (Michalke B., Nischwitz V., 2010; Willkommen D. et al., 2018). Так, например, в 2020 году международная группа показала, что у пациентов с болезнью Паркинсона при нормальном уровне общего содержания марганца выявлено четырехкратное превышение альбуминовой фракции марганца (Ajsuvakova O.P. et al., 2020). Итальянскими учеными были получены результаты, свидетельствующие о том, что изменение фракций селена в спинномозговой жидкости может быть фактором риска развития бокового амиотрофического склероза (Vinceti M. et al., 2013). У пациентов с данным заболеванием было выявлено увеличение альбуминовой фракции

селена на фоне снижения селенопротеина Р. Полученные данные показывают высокий потенциал применения данного метода анализа в лабораторной диагностике нарушений обмена элементов в организме. Однако полностью отсутствуют данные о характере изменений микроэлементов в условиях высококалорийного питания.

Таким образом, в настоящее время исследователям стали доступны современные аналитические методы, позволяющие изучать элементный состав различных биосубстратов. Установление ранних нарушений обмена химических элементов может дать возможность их своевременного выявления.

1.4 Экспериментальные модели для изучения эффектов высококалорийной диеты

Особый интерес для исследователей представляют экспериментальные модели, которые позволяют понять причины развития и прогрессирования различных патологий, а также изучить потенциальные способы профилактики и лечения. Связанные с употреблением ВКД нарушения углеводного и липидного обменов являются мультифакторными, поэтому трудно найти универсальные экспериментальные модели для их изучения (de Artinano A.A., Castro M.M., 2009; Kleinert M. et al., 2018). Существующие модели можно разделить на два основных вида:

- 1) генетические или спонтанно вызванные модели;
- 2) негенетические или экспериментально вызванные модели.

К спонтанно вызванным моделям относят специальные линии лабораторных животных, которые демонстрируют генетическую предрасположенность к определённым заболеваниям. Учеными генетиками было выявлено два вида рецессивных мутаций, наличие которых в гомозиготном состоянии приводило к значительному ожирению (Friedman J.M. et al., 1991; Zhang Y. et al., 1994; Chen H. et al., 1996). Данные гены

получили название *ob* и *db*, которые в свою очередь дали названия двум линиям лабораторных мышей. *Ob/ob* линия мышей имеет единственную аутосомно-рецессивную мутацию в гене, которая кодирует лептин на хромосоме 6 (*Lep^{ob}*), в результате чего, несмотря на высокие уровни мРНК лептина в адипоцитах, у животных полностью отсутствует функциональный лептин (Zhang Y. et al., 1994). У грызунов происходит раннее и быстрое увеличение веса, отмечается гипергликемия и гиперинсулинемия, дисфункция β -клеток поджелудочной железы отсутствует, фиксируется сниженное артериальное давление и уменьшение частоты сердечных сокращений. Данная линия мышей относится к преддиабетической модели с легкой почечной недостаточностью (Suriano F. et al., 2021). *Db/db* линия мышей имеют единственную аутосомно-рецессивную мутацию в гене рецептора лептина на хромосоме 4 (*Lep^{db}*), приводящая к аномальному сплайсингу мРНК и последующей продукции нефункционального белка (Lee G.H. et al., 1996). Данная линия схожа с линией мышей *ob/ob*, однако не у всех особей *db/db* развивается гипергликемия, кроме этого у них отмечается дисфункция β -клеток поджелудочной железы. Грызунов этой линии относят к модели нефропатии, лишенной признаков прогрессирующего состояния (Suriano F. et al., 2021).

С точки зрения объекта исследования, крысы имеют определенные преимущества перед мышами. Крысы весят примерно в восемь-десять раз больше, чем мыши во взрослом возрасте, что облегчает исследования, требующие больших объемов биологических жидкостей. Кроме того, с ними легче обращаться, и они проявляют меньше признаков стресса из-за манипуляций человека (Iannaccone P.M., Jacob H.J., 2009). Существуют отдельные линии лабораторных крыс, которые также имеют мутации в генах лептина. Крысы Цукера (Zucker Fatty Rat) имеют миссенс-мутацию в гене *Lep^r* на хромосоме 5 (*Lep^{fa}*), приводящая к синтезу нефункциональных мРНК и белка (Takaya K. et al., 1996). У данной линии крыс отмечается раннее и быстрое увеличение веса на фоне гиперлипидемии. Однако на

протяжении жизни они могут иметь, как нормальный уровень глюкозы, так и гипергликемию. Это связано с тем, что у животных отмечается гиперинсулинемия, которая с возрастом может нормализоваться. У данных крыс дисфункция β -клеток поджелудочной железы отсутствует, фиксируется гипертензия и отсутствие значительных сердечно-сосудистых поражений. Крысы Цукера являются классической моделью для исследования ожирения и нарушений функции сердца (Wang B. et al., 2014). Крысы ZDF (Zucker Diabetic Fatty Rat) схожи с крысами Цукера. Однако по сравнению с ними являются относительно новыми и менее изученными. Гипергликемия у крыс данной линии фиксируется только у самцов, а также отмечается умеренная сердечная дисфункция (Wang B. et al., 2014). Крысы линии SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) достаточно часто используют в качестве модели для изучения метаболического синдрома. Крысы данной линии имеют аутосомно-рецессивные мутации в гене *Lepr*, которые приводят к преждевременному стоп-кодону во внеклеточном домене белка рецептора лептина непосредственно перед трансмембранным доменом, в результате все продуцируемые изоформы рецептора лептина нефункциональны (Koletsky S. et al., 1975; Wu-Peng X.S. et al., 1997). Крысы линии SHR имеют склонность к раннему набору веса на фоне гиперлипидемии. У животных данной линии фиксируется гиперинсулинемия, постпрандиальная гипергликемия и нормальный уровень глюкозы натощак, дисфункция β -клеток поджелудочной железы отсутствует. У крыс линии SHR присутствует гипертензия, а также минимальные спонтанные поражения сосудов или миокарда (Wang B. et al., 2014; Elmarakby A.A., Sullivan J.C., 2021).

С использованием лабораторных животных данных линий были изучены многие аспекты ожирения, ССЗ и СД2 (Al-Awar A. et al., 2016; Kleinert M. et al., 2018; Pandey S., Dvorakova M.C., 2020; Elmarakby A.A., Sullivan J.C., 2021). Основным преимуществом моделей с генетической предрасположенностью является то, что исследователям не нужно

использовать трудоемкие схемы кормления или инвазивные процедуры, которые могут вызвать побочные эффекты.

Помимо генетических моделей, для воспроизведения симптомов нарушения углеводного и липидного обменов используют цитотоксические диабетогенные вещества. Наиболее воспроизводимыми являются модели, вызванные аллоксаном или стрептозотоцином (Radenkovic M. et al., 2016). Аллоксан и стрептозототин являются структурными аналогами глюкозы и способны повреждать β -клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством транспортера GLUT-2. Данные методики заключаются в однократном или многократном введении аллоксана или стрептозотоцина в дозе от 15 до 100 мг/кг подкожно, внутривенно или внутривентально. Впоследствии у животных развивается дистрофия β -клеток поджелудочной железы и стойкая гипергликемия (Rees D.A., Alcolado J.C., 2005; Srinivas N.R., 2015; Brito-Casillas Y. et al., 2016). При этом важно отметить тот факт, что у крыс сахарный диабет развивается при уровне глюкозы $\geq 16,7$ ммоль/л (Yu S. et al., 2019).

Как генетические, так и химически индуцированные модели полезны для изучения уже сложившейся конкретной патологии, однако они не являются репрезентативными для изучения преморбидных состояний. По этой причине в ряде исследований используют модели нарушения углеводного и липидного обменов, индуцированные различными видами диет. Это связано с тем, что данные модели позволяют исследователям контролировать *in vivo* ряд факторов, которые могут влиять на развитие определенных состояний и их вторичных осложнений (Karpovets T.P. et al., 2014).

Используемые пищевые рационы не являются абсолютно стандартизированными, поэтому они отличаются у разных исследователей (Buettner R. et al., 2007). Во многих исследованиях используют диеты с высоким уровнем жиров. Процент содержания жира в данных диетах значительно различается, и в среднем составляет от 20 до 95 % (Bastias-Perez

M. et al., 2020). Несмотря на такой широкий диапазон, диеты, содержащие 45-60 % ккал из жиров, наиболее часто встречаются в литературе (Morrison K.E., 2020). Источники также варьируются, используются как животные, так и растительные жиры (Moussavi N. et al., 2008). У крыс, находящихся на диете с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, наблюдается большая степень резистентности к инсулину, чем при диете с высоким содержанием мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (Buettner R. et al., 2006; Hariri N., Thibault L., 2010). Механизм воздействия на организм обогащенной липидами пищи связывают со снижением экспрессии инсулиновых рецепторов, ингибированием окисления жирных кислот, уменьшением количества переносчика GLUT-4 и нарушением его транслокации в клеточную мембрану (de Castro U.G.M. et al., 2013). Возможно поэтому продолжительное кормление пищей, обогащенной жирами животного и растительного происхождения, в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности и гипергликемии у большинства линий лабораторных крыс и мышей (Sweazea K.L. et al., 2010). Для моделирования некоторых характеристик нарушения углеводного и липидного обменов используют диеты с высоким уровнем простых углеводов. В большинстве исследований используют растворы фруктозы разной концентрации (Tarry L., Le K.A., 2012). Установлено, что диеты с высоким содержанием фруктозы могут вызывать гипертриглицеридемию у животных и человека в течение нескольких дней гораздо более эффективно, чем диеты, содержащие сопоставимые количества крахмала или глюкозы, что вызвало интерес к фруктозе, как к источнику метаболических нарушений (Nikkilä E.A., Ojala K., 1965; Tobeу T.A. et al., 1981). Добавление фруктозы до 25 % от потребности в энергии оказывало сильнейший эффект на уровни триглицеридов, но комбинация фруктозы и глюкозы вызывала большее повышение уровня липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В. Этот результат демонстрирует потенциал сложных взаимодействий между различными сахарами. Аналогичные взаимодействия, вероятно, происходят между

сахарами и другими пищевыми нутриентами, включая жиры, белки и химические элементы (Softic S. et al., 2018). Метаболизм фруктозы в печени оказывает значительное влияние на обмен, как глюкозы, так и липидов. Включение фруктозы в метаболизм через фруктозо-1-фосфат минует стадию, катализируемую фосфофруктокиназой, которая является пунктом метаболического контроля скорости катаболизма глюкозы. Поэтому увеличение количества фруктозы ускоряет в печени процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, а также их этерификацию с образованием триглицеридов (Mamikutty N. et al., 2014). Фруктоза, в отличие от глюкозы, не вызывает секреции инсулина из панкреатических β -клеток. Возможно, это связано с отсутствием переносчика для фруктозы в β -клетках. Также фруктоза не стимулирует секрецию лептина, однако имеет возможность активировать липогенез в печени (Castro G.S. et al., 2011; Castro M.C. et al., 2015).

По мнению ряда авторов, наиболее физиологичной моделью является диета с высоким содержанием углеводов и жиров, так как такой рацион, более точно имитирует диету человека (Panchal S.K. et al., 2011; Doulberis M. et al., 2020). Разные виды и количества углеводов и жиров могут быть использованы для создания такой высококалорийной комбинированной диеты. Углеводная часть, как правило, представляется фруктозой, в то время как источник жира варьирует у различных исследователей.

Продолжительность времени, в течение которого лабораторных животных подвергают диете, значительно варьирует (от 1 до 64 недель), но в среднем в большинстве работ составляет от 4 до 16 недель (Bastias-Perez M. et al., 2020). Большинство исследований в этой области проводятся на самцах грызунов. Это связано с влиянием цикла течки на метаболические параметры у самок независимо от режима питания. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что кормление самок крыс диетой с высоким содержанием жиров и углеводов в пременопаузе не вызывает таких же нарушений толерантности к глюкозе или резистентности к инсулину, как у

самцов крыс (Giles E.D. et al., 2016). Анализ литературных данных показал, что диапазон возрастов лабораторных животных в исследованиях связанных с изучением влияния ВКД сильно варьировал (от 3 до 72 недель). Однако многие авторы считают, что использование молодых животных более естественно при изучении кумулятивных эффектов несбалансированного питания (Leonardi V.F. et al., 2020).

Таким образом, экспериментальные модели с использованием лабораторных животных являются важным инструментом распознавания неадекватности реализации той или иной функциональной системы организма при ВКД. Поэтому в нашем исследовании, направленном на выявление влияния высококалорийной диеты на показатели минерального обмена и морфофункциональное состояние организма, мы использовали экспериментальных животных различных генетических линий и применяли специально разработанные рационы, наиболее полно соответствующие современным тенденциям в питании.

В целом, очевидно, что проблема влияния высококалорийного питания на организм в целом и, особенно, на показатели минерального обмена вызывает живой интерес отечественных и зарубежных исследователей. В связи с этим работа, направленная на изучение влияния ВКД на элементный статус организма представляется особенно актуальной.

ГЛАВА 2. ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Настоящее исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН». Общая схема эксперимента представлена на рисунке 1.

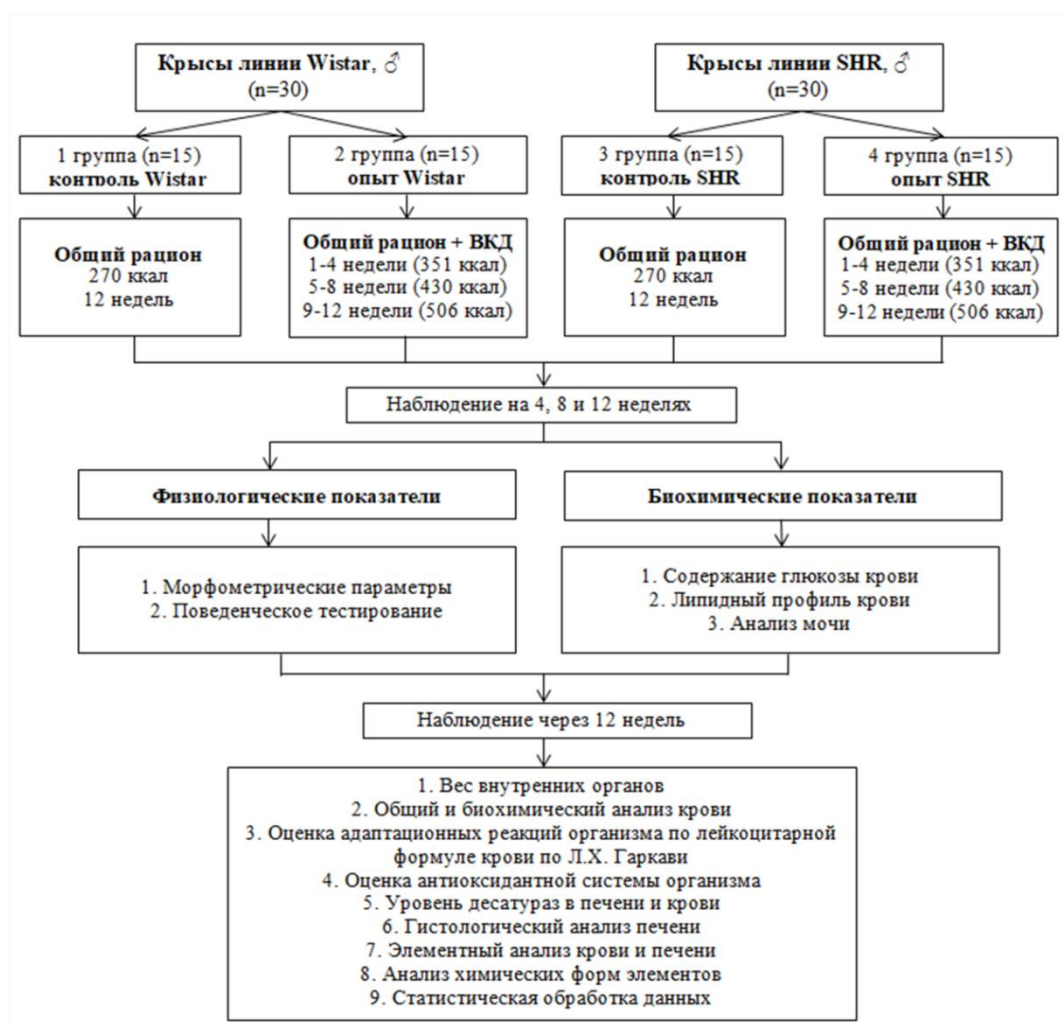


Рисунок 1 – Общая схема эксперимента

Работа выполнена в рамках гранта на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технического развития № 075-15-2024-550.

Лабораторные животные были полученные из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН. Эксперименты на животных осуществляли в соответствии с протоколами Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals» (1985) и принципами надлежащей лабораторной практики (ГОСТ Р 53434-2009), а также согласно рекомендациям «The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (2011). Дизайн экспериментов был одобрен локальным этическим комитетом Федерального научного центра биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (№ 4 от 05.02.2019).

В исследовании были использованы следующие линии лабораторных животных:

а) половозрелые крысы самцы линии Wistar (n=30) в возрасте 3 месяцев с исходной массой тела 170-180 г; крысы были случайным образом отнесены к одной из двух следующих групп: 1 группа – контроль (n=15, основной рацион и питье) и 2 группа – опыт (n=15, высококалорийная диета).

б) половозрелые крысы самцы линии SHR (предрасположенность к ССЗ) (n=30) в возрасте 3 месяцев с исходной массой тела 170-180 г; крысы были случайным образом отнесены к одной из двух следующих групп: 3 группа – контроль (n=15, основной рацион и питье) и 4 группа – опыт (n=15, высококалорийная диета).

Все лабораторные животные на начало эксперимента были одного возраста (12 недель), что соответствовало зрелому возрастному периоду человека (Andreollo N.A. et al., 2012; Sengupta P., 2013; Котеров А.Н. и др., 2018).

Выбор данных линий экспериментальных животных был связан со следующими факторами. Линия крыс SHR – известная экспериментальная модель для изучения в первую очередь гипертензии, которая также может быть использована для моделирования ряда других метаболических нарушений. Животные данной линии генетически предрасположены к развитию ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности.

Крысы линии Wistar являются наиболее популярными крысами в лабораторных исследованиях. От этой линии произошло большинство современных линий лабораторных крыс.

Все животные содержались в светлом помещении с контролируемым режимом освещения (12/12 часов) и температурой ($20^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$). Крысы содержались группами по 3 головы в клетке. Ежедневно производилась регистрация количества потребленной пищи и воды.

Основной рацион включал в себя полнорационный корм (табл. 1). Общая калорийность рациона составляла 270 ккал/100 г (20 % белков, 10 % жиров и 70 % углеводов). Бутылки с чистой водой меняли каждые два дня и стерилизовали каждую неделю.

Таблица 1 – Состав общего сбалансированного рациона

Показатель	Содержание
Витамин А, МЕ	15 300
Витамин Д3, МЕ	1 700
Витамин Е, МЕ	102
Витамин К3, г/кг	0,0056
Витамин В1, г/кг	0,0337
Витамин В2, г/кг	0,0225
Никотиновая кислота, г/кг	0,0337
Пантотеновая кислота, г/кг	0,09
Витамин В6, г/кг	0,0168
Витамин В12, г/кг	0,00006
Витамин Н, г/кг	0,00004
Витамин В9, г/кг	0,0045
Витамин С, г/кг	0,0787
Витамин В4, г/кг	1,125
Марганец, г/кг	0,0637
Цинк, г/кг	0,0602
Железо, г/кг	0,1125
Медь, г/кг	0,101
Йод, г/кг	0,000112
Кобальт, г/кг	0,000151
Селен, г/кг	0,00007
Магний, г/кг	0,225
Энергетическая ценность	2700 ккал/кг
Сырой протеин	20 %
Сырая клетчатка	5,8 %
Лизин	1,0 %
Метионин + цистин	0,6 %

Продолжение таблицы 1

Показатель	Содержание
Кальций	0,9 %
Фосфор	0,6 %
Натрия хлорид	0,6 %
Антиоксидант	введён
Аминокислоты	введены
Состав	пшеница, ячмень, отруби, соя полножирная, мука рыбная, дрожжи кормовые, шрот соевый, жмых подсолнечный, масло подсолнечное

Для животных опытной группы использовали высококалорийную диету, сочетающую большое количество углеводов и жиров разного происхождения, более точно имитирующую диету человека (Panchal S.K. et al., 2011; Doulberis M. et al., 2020). Для проведения настоящего исследования была разработана специальная диета, предусматривающая ступенчатое увеличение калорийности за счет добавления к основному рациону свиного сала, кокосового и подсолнечного масел, в качестве питья использовали 10 % раствор фруктозы (табл. 2).

Таблица 2 – Пищевая ценность продуктов высококалорийной диеты (на 100 г продукта)

Продукт	Калорийность, ккал	Белки, %	Жиры, %	Углеводы, %
Общий рацион	270	20	10	70
Свиное сало	771,4	0	100	0
Подсолнечное масло	899	0	100	0
Кокосовое масло	899	0	100	0
Фруктоза	396	0	0	100

Эксперимент включал два последовательных периода, уравнительный (продолжительность – 14 суток) и учетный (продолжительность – 92 суток) (табл. 3). В ходе уравнительного периода проводилось формирование максимально однородных групп по минеральному составу для дальнейших поисковых исследований (Мирошников С.А. и др., 2006).

Таблица 3 – Схема проведения эксперимента

Объект исследования	Группа	Периоды продолжительности опыта (сутки)			
		уравнительный (14 сут.)	учетный		
			45 сут.	75 сут.	106 сут.
Крысы линии Wistar, самцы, n=30	1	ОР	ОР	ОР	ОР
	2	ОР	ВКД (351 ккал)	ВКД (430 ккал)	ВКД (506 ккал)
Крысы линии SHR, самцы, n=30	3	ОР	ОР	ОР	ОР
	4	ОР	ВКД (351 ккал)	ВКД (430 ккал)	ВКД (506 ккал)

Примечание: ОР – основной рацион, ВКД – высококалорийная диета.

В ходе учетного периода калорийность диеты ступенчато увеличивалась на 30 % (1-4 недели), 60 % (5-8 недели) и 90 % (9-12 недели) от калорийности основного рациона (табл. 4).

Таблица 4 – Состав высококалорийной диеты (на 100 г)

Показатель	1-4 недели	5-8 недели	9-12 недели
Калорийность, ккал	351	430	506
Белки, %	16,7	13,4	10
Жиры, %	20,7	31,5	41,7
Углеводы, %	62,6	55,1	48,3

Ступенчатую диету использовали с целью снижения стрессовой реакции организма при увеличении калорийности питания. Каждые 4 недели проводилось обследование животных, включающее оценку морфометрических параметров, поведенческих реакций, биохимических параметров крови и мочи, что позволяло оценить степень развития нарушений, вызванных ВКД в эксперименте.

По окончании учетного периода все животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков для дальнейшего забора биоматериала с целью адекватной оценки действия ВКД на организм лабораторных животных в соответствии с методическими рекомендациями А.Ф. Богомолова с соавторами (2005). Забор биоматериала у лабораторных

животных проводили утром натощак. Полученные образцы сразу же замораживали и хранили при -20°C в течение одной недели до проведения анализов.

2.2 Методы исследования

Методы исследования внешних признаков и степени активности.

Изменение внешних признаков и степени активности животных оценивались по балльной системе по методике, предложенной К.В. Шелыгиным с соавторами (2002)..

Морфометрические методы исследования. В рамках выполнения эксперимента проводилась регистрация морфометрических параметров (динамика массы тела, длина тела, индекс массы тела, окружность грудной клетки (ОГ) и живота (ОЖ), соотношение окружности грудной клетки к окружности живота). Изменение массы тела животных регистрировалось путем взвешивания через каждые 4 недели эксперимента (весы ВЛКТ-500г-М, Россия). Обхваты живота и грудной клетки фиксировались с помощью сантиметровой ленты.

Длина тела животного измерялась от кончика носа до заднего прохода, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по следующей формуле (Pai S.A. et al., 2019):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (г)}}{\text{Длина тела (см}^2\text{)}}$$

Исходя из значений общего прироста массы ($\text{вес}_{\text{конеч}} - \text{вес}_{\text{исх}}$), а также исходных значений веса рассчитывался удельный прирост массы:

$$\text{Удельный прирост} = \frac{\text{общий прирост массы}}{\text{исходная масса}}$$

Определялась масса внутренних органов (печень, почки, сердце, легкие, селезенка). Для оценки состояния внутренних органов использовался интегральный показатель – массовый коэффициент органов (процентное отношение массы органа к массе тела). По мнению Луговик И.А. и Макаровой М.Н. (2021) изменения данного показателя отражают объективное состояние внутренних органов.

Данные морфометрические параметры использованы многими авторами для оценки воздействия различных видов диет на организм лабораторных животных (Velasco M. et al., 2012; Pai S.A. et al., 2019).

Исследование поведенческих реакций. Поведенческие особенности лабораторных животных исследовались с помощью методики «открытое поле» (Buccafusco J.J., 2009). Это классическая модель исследования поведения, основанная на конфликте двух мотиваций (инстинктивной тенденции к исследованию нового окружения и тенденции минимизировать возможную опасность со стороны такового). Тест «открытое поле» является информативной методикой, позволяющей адекватно оценивать различные экзогенные факторы, в частности влияние ВКД. Данная установка входит в перечень приборов для выполнения психофармакологических тестов согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013. Установка представляет собой круглую площадку диаметром 97 см с имеющимися 13 отверстиями в полу. При наблюдении за животным регистрируются следующие показатели: скорость передвижения животного, общее пройденное расстояние, горизонтальная двигательная активность (ГДА, число пересеченных квадратов), вертикальная двигательная активность (ВДА, число вставаний на задние лапы), ориентировочно-исследовательская активность (число заглядываний в отверстия поля), эмоциональный фактор (количество фекальных болюсов), груминг (Хабриев Р.У., 2005).

В ходе проведения данных тестов проводилась видеосъемка поведения каждого животного с помощью камеры (Axis 221, Швеция) в течение трех

минут. Видеофайлы сохранялись и анализировались с помощью программы «ToxTrac» по принципу покадровой оценки изменения изображения.

Биохимические и гематологические методы. Контрольные определения уровня глюкозы крови, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью биохимического экспресс-анализатора CardioChek (Polymer Technology System, США). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{КА} = \frac{\text{Общий холестерин} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводился путем внутрижелудочного введения 40% раствора глюкозы в дозе 2 г/кг и оценке уровня глюкозы через 30, 60, 90 и 120 минут (Velasco M. et al., 2012; Rahman M.M. et al., 2017). Введение раствора глюкозы осуществлялось при помощи специального изогнутого внутрижелудочного зонда (14 G; длина зонда 7,5 см; диаметр наконечника 4,5 мм), который через заднюю стенку глотки проводился до уровня желудка (Макаренко И.Е. и др., 2013). Забор крови для анализа проводился из сосудов кончика хвоста с использованием автоматической ланцеты для забора крови.

Анализ мочи производился с помощью полуавтоматического анализатора Combilyzer 13 (Human, Германия) с использованием тест-полосок Combina 13 по следующим показателям: pH, удельный вес, эритроциты, лейкоциты, глюкоза, уробилиноген, белок, кетоны, креатинин. Объем мочи определяли с помощью градуированного цилиндра; цвет и прозрачность мочи определяли в проходящем свете, приподняв цилиндр на уровень глаз на фоне листа белой бумаги. Забор мочи осуществлялся с помощью метаболической камеры для крыс.

Гематологические исследования крови животных выполнялись на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе DF50 Vet (Dymind, Китай). Исследовались следующие гематологические параметры: количество эритроцитов, общее содержание гемоглобина, количество лейкоцитов (с развернутой лейкоцитарной формулой), количество тромбоцитов. Тип неспецифической адаптационной реакции организма определялось по количеству лимфоцитов и отношению лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам (методика Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной, М.А. Уколовой, 1979). Согласно данной методике выделяются четыре адаптационные реакции: стресс, переактивация, повышенная активация и реакция тренировки. Кровь для исследований забиралась из сердца и отбиралась в вакуумные пробирки для гематологических исследований VACUETTE с антикоагулянтом (EDTA).

Колориметрический и иммуноферментный методы. Оценка уровня SCD и состояние антиоксидантной системы оценивали в сыворотке крови и гомогенате печени лабораторных животных. Кровь для исследований забиралась из сердца и отбиралась в пробирки VACUETTE с активатором свертывания крови и гелем для отделения эритроцитарной массы. Для приготовления гомогената ткани части печени тщательно промывали холодным 0,9% раствором NaCl и затем гомогенизировали. Гомогенат центрифугировали (2500 об/мин, 10 мин) для сбора надосадочной жидкости.

Уровень SCD определяли с помощью иммуноферментного анализа на приборе MULTISKAN FC (Thermo Scientific, США) с использованием набора Rat SCD (Stearoyl Coenzyme A Desaturase) Elisa Kit. Этапы иммуноферментного анализа соответствовали инструкции к набору.

Состояние антиоксидантной системы оценивалось колориметрическим методом посредством определения активности каталазы, СОД и ГП с использованием следующих реагентов: Glutathione Peroxidase (GSH-PX) Assay Kit (A005), ELISA Kit for Catalase (CAT) и ELISA Kit for Superoxide Dismutases (SOD). Этапы анализа соответствовали инструкции к набору.

Гистологическое исследование. Для гистологического анализа после извлечения образцы ткани печени немедленно помещали в 10% забуференный формалин. Исследуемый материал (печень) фиксировали в течение суток в растворе молекулярного фиксатора (BioVitrum). Затем вырезали фрагменты печени и подвергали автоматической гистологической проводке в аппарате Tissue Teck Xpress (Sakura, Япония). После этого изготавливались парафиновые блоки, с которых делали серийные срезы на ротационном микротоме Accu-Cut SRM200 (Sakura, Япония). Нанесенные на предметное стекло срезы депарафинировали в ксилоле, обезвоживали в спиртах и окрашивали гематоксилином Майера и эозином по стандартному протоколу в аппарате Tissue Teck Prisma&Film (Sakura, Япония). Полученные микропрепараты изучали под микроскопом Eclipse 50i (Nikon, Япония), оснащенным цифровой камерой, при помощи которой производили цифровую фотосъемку микропрепаратов на разных увеличениях. Полученные цифровые изображения редактировали при помощи программы NIS-Elements F 4.00.06.

Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. Определение содержания элементов в образцах сыворотки крови и печени проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) с использованием масс-спектрометра NexION 300D (PerkinElmer Inc., США), оснащенного концентрическим распылителем ESI ST PFA, циклонической распылительной камерой ESI PFA и ESISC-2 DX4 автоматическим дозатором (Elemental Scientific Inc., США). Элементный состав сыворотки крови изучали по 16 параметрам (As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Mg, Mn, Na, P, Pb, Se, Zn). Для подавления влияния аргона и многоатомных ионов, которые образуются в плазме и газовой ионной струе, использовалась специальная система подавления спектральных перекрытий, режим динамической реакционной ячейки для следующих элементов: Ca, Co, Cr, Fe, K, Mg, Mn, Na, Se. Пределы обнаружения химических элементов приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения пределов обнаружения химических элементов

Элемент	Предел обнаружения (ppb)	Элемент	Предел обнаружения (ppb)
Ca	0,117	Mn	0,010
P	3,35	Co	0,001
K	0,291	Cr	0,023
Na	4,26	Se	0,0002
Mg	0,239	I	0,008
Fe	0,079	As	0,001
Zn	0,0003	Pb	0,001
Cu	0,003	Cd	0,002

Для приготовления всех растворов использовалась дистиллированная деионизированная вода, полученная с помощью системы Merck Millipore (США). Чтобы свести к минимуму влияние переменной погрешности, все аналитические процедуры были выполнены в 3 повторениях.

Speciation analysis. Анализ форм цинка и меди был выполнен посредством разделения сыворотки крови на фракции с последующим определением содержания металла в каждой фракции методом МС-ИСП. Для определения форм связывания цинка и меди в сыворотке крови в качестве элемент-специфического детектора был использован ИСП-МС NexION 300D. Условия эксплуатации прибора были такими же, как и при определении общего содержания металлов в сыворотке крови. Разделение проводили с помощью системы для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) компании PerkinElmer Series 200 (США). Для разделения форм цинка и меди использовали метод эксклюзионной хроматографии. Для оптимизации процесса разделения соединений сыворотки крови ВЭЖХ-система была оснащена хроматографическими колонками двух типов, что позволило улучшить степень разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений. Для разделения высокомолекулярных соединений была использована хроматографическая колонка Agilent Bio SEC-5 (7,8 × 300 mm) с размером пор 300 Å. Вторая колонка Agilent Bio SEC-5 (7.8 × 150 mm) с размером пор 130 Å применялась для деления

низкомолекулярных компонентов. Для введения образца в систему использовался автосамплер серии 200 (PerkinElmer); объем введенной сыворотки составлял 25 мкл, объем калибровочных стандартов – 100 мкл. Хроматограммы ВЭЖХ обрабатывали с использованием PeakFit v4.11 (Systat Software Inc., США). Зная площади пиков, полученные с помощью PeakFit, и общую концентрацию цинка и меди, рассчитывалась концентрация металла, связанная с отдельной фракцией с высокой или низкой молекулярной массой. Для одного и того же образца появления или исчезновения новых пиков, а также существенных изменений во времени удерживания и площадях пиков не наблюдалось.

Статистическая обработка. Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с применением статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Хранение результатов исследования и первичную обработку материала осуществляли в оригинальной базе данных Excel 2010 (Microsoft, США). Гипотеза о принадлежности данных нормальному распределению была отклонена во всех случаях с вероятностью 95%, что обосновало применение непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-75-го квартилей (Q_{25} - Q_{75}). Взаимосвязи между параметрами оценивали при помощи метода ранговых корреляций Спирмена. Для определения тесноты связи между изучаемыми признаками проводили вычисление коэффициента корреляции (r). 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 $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Причиной неадекватной обеспеченности современного населения минеральными веществами являются и несбалансированные рационы питания, с преобладанием высококалорийной пищи и качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных интенсивных технологий производства значительно снижена (Мигунова Ю.В., Садыков Р.М., 2018; Cena H., Calder P.C., 2020; Frates B., Smith A., 2022). Несмотря на многочисленные исследования влияния ВКД на функциональное состояние организма и баланс отдельных химических элементов, недостаточно изучены показатели элементного гомеостаза в целом, включая валовое содержание элементов, металл-лигандные формы эссенциальных микроэлементов, их взаимосвязь с показателями антиоксидантной защиты, липидного и углеводного обменов.

3.1 Особенности морфометрических и поведенческих показателей лабораторных крыс при высококалорийной диете

Сравнение интегральных показателей состояния лабораторных животных в течение эксперимента не выявило различий по внешним признакам. Окрас животных к концу исследования был ярким, покров – чистый. На протяжении всего эксперимента, как в опытной, так и в контрольной группах, отмечалась практически полная поедаемость корма. На протяжении всего эксперимента в среднем каждое животное в сутки потребляло 30 г корма и 40-50 мл воды, что соответствует физиологической норме для крыс (Приказ Минздрава СССР № 163, 1966; Беляков В.И. и Инюшкина Е.М., 2008; Тышко Н.В. и др., 2011; Титова А.А. и др., 2021).

Результаты исследований показали, что при ступенчатом увеличении калорийности рациона увеличивались все изучаемые морфометрические показатели лабораторных животных опытных группах относительно

контроля. Из данных, представленных на рисунке 2 видно, что на момент начала эксперимента значимых различий в массе животных не наблюдалось, а к 12 неделе эксперимента у животных всех групп отмечалась положительная динамика веса.

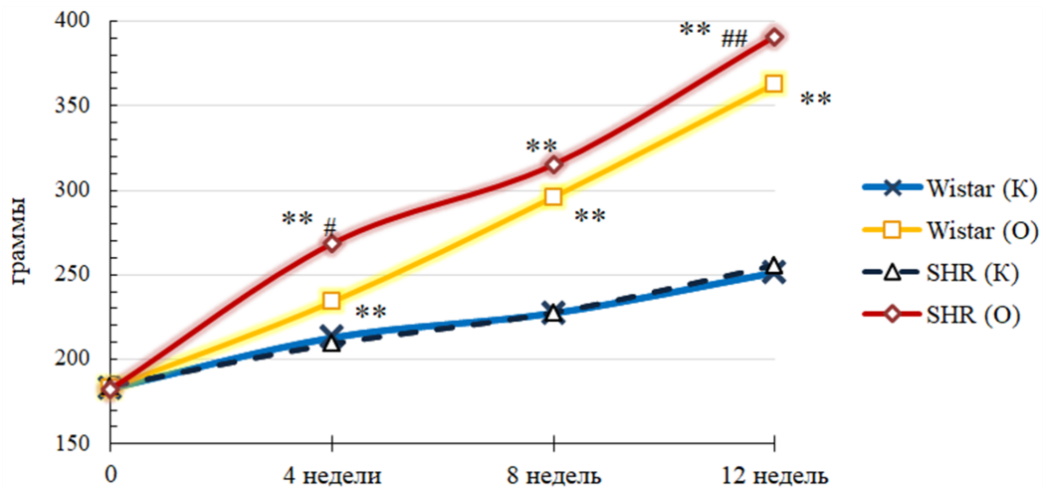


Рисунок 2 – Влияние ВКД на динамику массы тела крыс, Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

К концу эксперимента превышение массы тела животных опытных групп по сравнению с контролем составляло от 44 до 60 %, что указывает на развитие избыточного веса (табл. 6). В контрольных группах прибавка веса каждые 4 недели эксперимента в среднем составляла 24 г, тогда как в опытной группе Wistar – 60 г, а в опытной группе SHR – 70 г.

Таблица 6 – Показатели (Ме (Q₂₅-Q₇₅)) характеристик изменения веса лабораторных животных при ВКД (12 недель эксперимента)

Группа / Показатели	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Исходный вес, г	183 (179,7-185,5)	183 (179,75-187)	184 (182-186)	182,5 (178-185,5)
Конечный вес, г	251,5 (248,7-25)	363 (360,5-370)**	255,5 (248,2-256,7)	390,5 (385,5-400)** #

Продолжение таблицы 6

Группа / Показатели	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Прибавка веса, г	69,5 (68,2-74,)	185,5 (179-190,7)**	70 (61,5-73,25)	210 (202,7-215)** #
Удельный прирост	0,38 (0,37-0,43)	1,06 (0,99-1,06)**	0,38 (0,33-0,4)	1,14 (1,1-1,2)** #
Примечание: *, ** – достоверная разница опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Анализ основных морфометрических параметров животных показал, что значения ОГ и ОЖ у животных опытных групп превышали контрольные на 3 и 17,1 % у крыс линии Wistar; у крыс линии SHR на 6,4 и 21 %, соответственно (табл. 7).

Таблица 7 – Морфометрические показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) крыс при ВКД (12 недель эксперимента)

Группа / Показатели	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Длина, см	20,5 (19,8-21,7)	20 (19,5-21)	20 (19,5-21,5)	20,2 (20-21,75)
ИМТ, г/см ²	0,59 (0,53-0,63)	0,9 (0,87-0,93)**	0,6 (0,53-0,64)	0,96 (0,92-0,96)** #
ОГ, см	13,1 (12,95-13,18)	13,5 (13,43-13,65)*	13,1 (12,83-13,3)	13,95 (13,5-14,18)**
ОЖ, см	15,7 (15,63-15,78)	18,4 (18,13-18,6)**	15,5 (15,25-15,68)	18,75 (18,63-18,8)**
ОЖ/ОГ	1,21 (1,19-1,21)	1,32 (1,31-1,34)**	1,18 (1,17-1,22)	1,39 (1,38-1,4)** #
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Закономерно увеличивались ИМТ и соотношение ОЖ/ОГ: в опытной группе Wistar на 52,5 % и 9 %; в опытной группе SHR на 60 % и 17,8 %, соответственно. По литературным данным ИМТ взрослых самцов крыс

колеблется между 0,45 и 0,68 г/см² (Novelli E.L. et al., 2007). Фиксируемое в конце исследования увеличение ИМТ до 0,9 г/см² в опытной группе Wistar и до 0,96 г/см² в опытной группе SHR на фоне увеличения соотношения ОЖ/ОГ может свидетельствовать о развитии абдоминального ожирения.

Наряду с установленными тенденциями выявлено, что ступенчатое увеличение калорийности питания в течение 12 недель, сопровождалось изменениями и в массе отдельных органов (рис. 3).

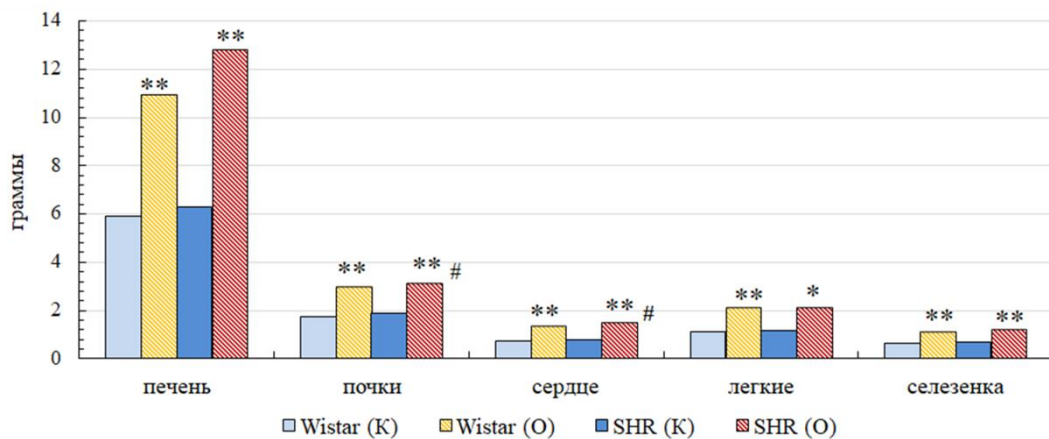


Рисунок 3 – Масса внутренних органов крыс на 12 неделе эксперимента, Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Как видно из представленных данных, наблюдалось достоверное увеличение массы печени, почек, сердца, легких и селезенки в опытной группе Wistar на 85, 67, 72, 84, 62 %; в опытной группе SHR на 103, 62, 78, 75 и 60,5 %, соответственно.

Расчет массового коэффициента отдельных органов показал тенденцию к более высоким значениям данного показателя в опытных группах относительно контрольных (табл. 8). Однако, достоверные различия фиксировались только по массовому коэффициенту печени: у крыс линии Wistar отмечалось увеличение данного показателя на 29 %, а в опытной группе крыс линии SHR на 34,7 %.

Таблица 8 – Показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) массовых коэффициентов внутренних органов лабораторных животных на 12 неделе эксперимента

Группа		1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Показатели					
массовый коэффициент, %	печень	2,38 (2,29-2,42)	3,07 (2,66-3,46)*	2,42 (2,36-2,65)	3,26 (3,03-3,35)**
	почки	0,7 (0,67-0,94)	0,81 (0,76-0,82)	0,75 (0,69-0,77)	0,77 (0,76-0,79)
	сердце	0,3 (0,26-0,33)	0,35 (0,34-0,36)	0,32 (0,29-0,35)	0,36 (0,34-0,37)
	легкие	0,44 (0,19-0,48)	0,57 (0,52-0,69)	0,47 (0,43-0,51)	0,51 (0,43-0,62)
	селезенка	0,26 (0,23-0,29)	0,28 (0,26-0,3)	0,29 (0,2-0,31)	0,28 (0,25-0,29)
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.					

ВКД оказала значительное влияние на характер поведенческих реакций у крыс в условиях теста «открытое поле». В опытных группах крыс на протяжении всего эксперимента регистрировалась более низкая двигательная активность (рис. 4). Как видно из представленных графиков, животные опытных групп проходили меньшее расстояние: в группе крыс линии Wistar на 21,7 % (4 недели эксперимента), 47,8 % (8 недель эксперимента) и на 61,7 % (12 недель эксперимента); в группе крыс линии SHR на 35, 51, и 69,2 %, соответственно. При этом у опытных крыс линии SHR к 12 неделе эксперимента фиксировалось уменьшение пройденного расстояния и относительно опытной группы Wistar на 21 %. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении скорости передвижения животных. Зафиксировано снижение скорости передвижения, в группе крыс линии Wistar на 22 % (4 недели эксперимента), 42 % (8 недель эксперимента) и на 50 % (12 недель эксперимента); в группе крыс линии SHR на 25, 41 и 56 %, соответственно.

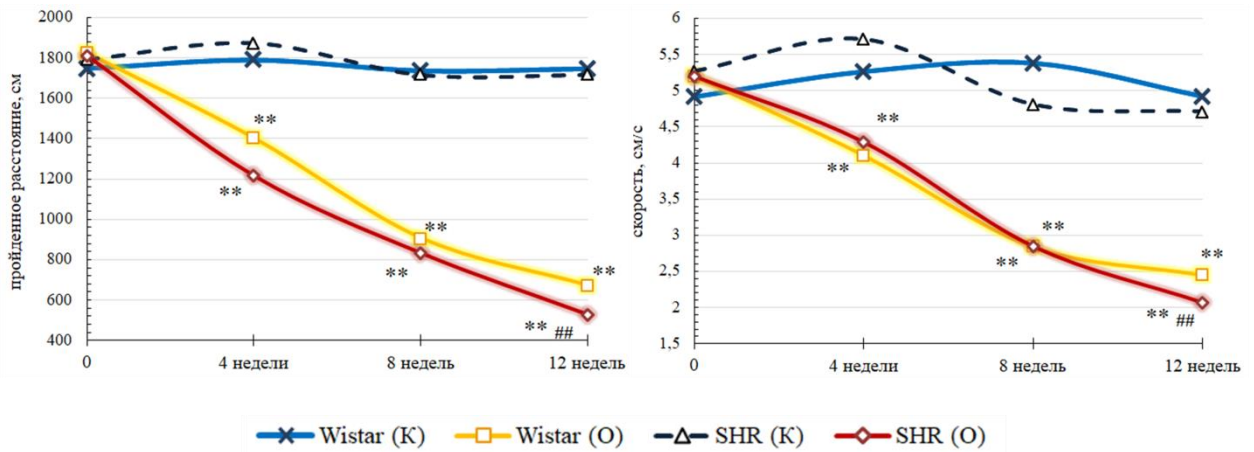


Рисунок 4 – Динамика двигательной активности лабораторных животных в тесте «открытое поле», Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Для наглядности на рисунке 5 представлены фотографии траекторий движения лабораторных животных к 12 неделе эксперимента. Крысы контрольных групп за 3 минуты проходили расстояние в среднем равное 1700 см, в то время как опытные крысы линии Wistar – 700 см, а крысы линии SHR – 500 см. Животные контрольных групп свободно передвигались по всей площади тестовой установки, тогда как животные опытных групп двигались в одной части установки и только по периферии пространства с преобладанием остановок над движением.

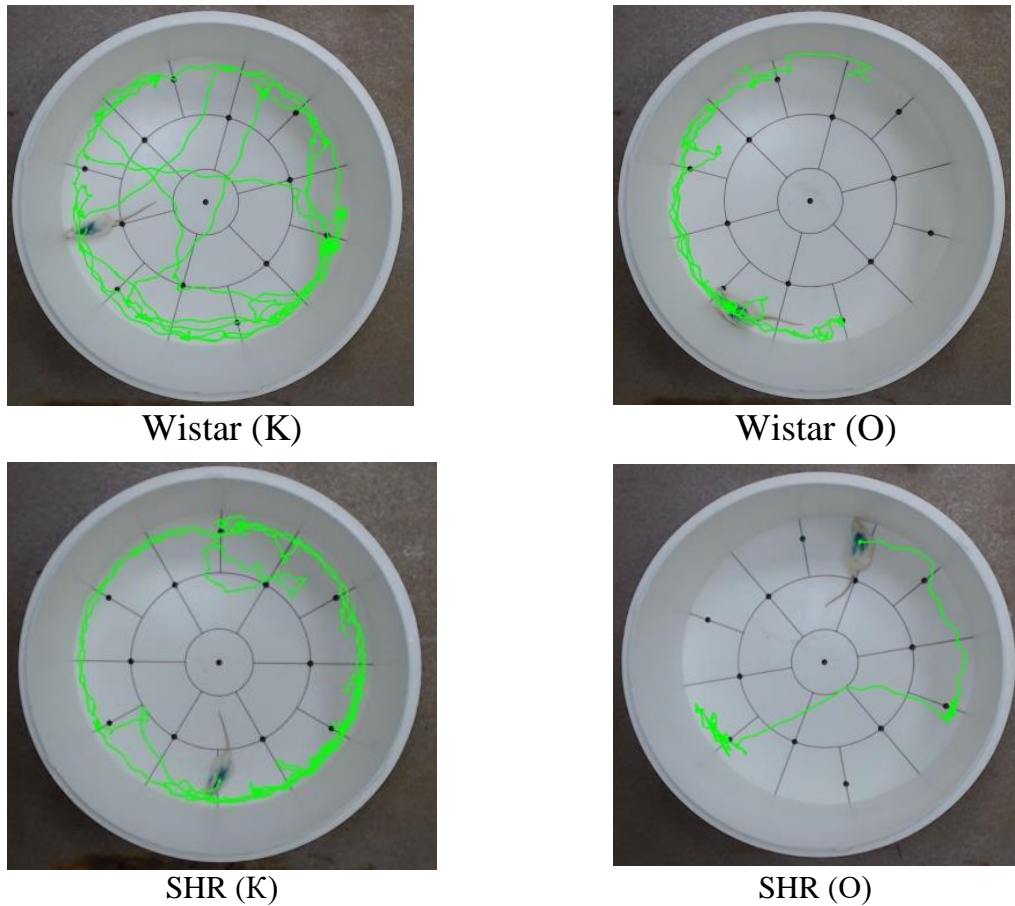


Рисунок 5 – Траектория движения крыс в тесте «открытое поле» (на 12 неделе эксперимента)

ГДА и ВДА животных опытных групп в данном тесте также закономерно снижалась в процессе исследования (рис. 6). ГДА в опытной группе крыс линии Wistar относительно контрольных значений снизилась на 20,8 % (4 недели эксперимента), 34,5 % (8 недель эксперимента) и 52,5 % (12 недель эксперимента); в опытной группе SHR на 28,4 %, 46,8 % и 63,7 %, соответственно. ВДА в опытной группе крыс линии Wistar относительно контроля снизилась на 36,8 % (4 недели эксперимента), 69,5 % (8 недель эксперимента) и 59 % (12 недель эксперимента); в опытной группе SHR на 40, 60 и 79,2 %, соответственно.

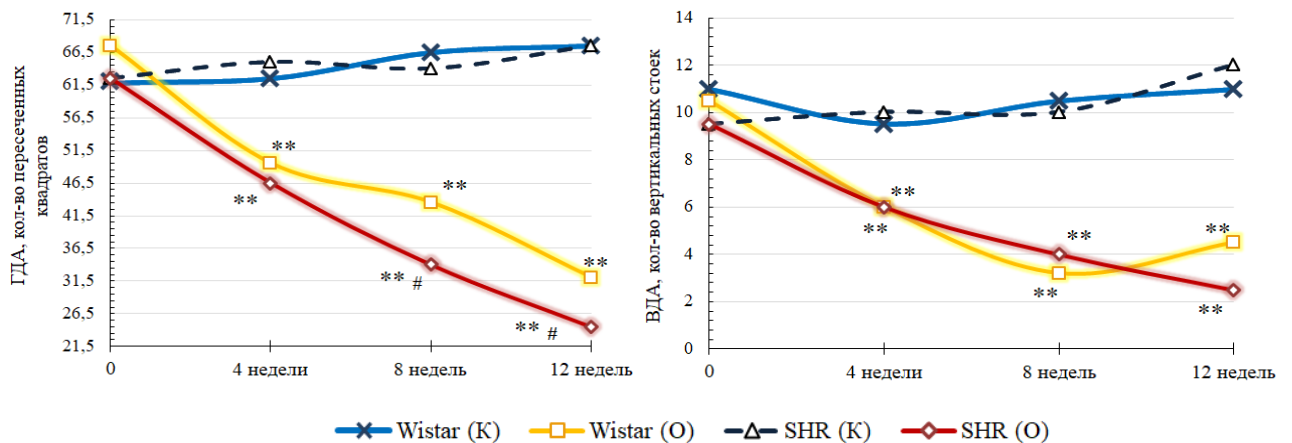


Рисунок 6 – Динамика горизонтальной и вертикальной двигательной активности лабораторных животных в тесте «открытое поле», Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Отмечалось снижение исследовательской активности у животных опытных групп, показателем которой было достоверное снижение количества обследованных отверстий в тесте «открытое поле» (рис. 7). В среднем животные контрольных групп обследовали 7-8 отверстий, в то время как в опытной группе Wistar наблюдалось снижение данного показателя к 4 неделе эксперимента на 35 %, к 8 неделе на 66 % и к 12 неделе на 75 %; в опытной группе SHR достоверное снижение данного показателя наблюдалось к 8 неделе эксперимента на 73 %, к 12 неделе на 80 %. В результате к концу исследования животные опытных групп обследовали в среднем 1-2 отверстия.

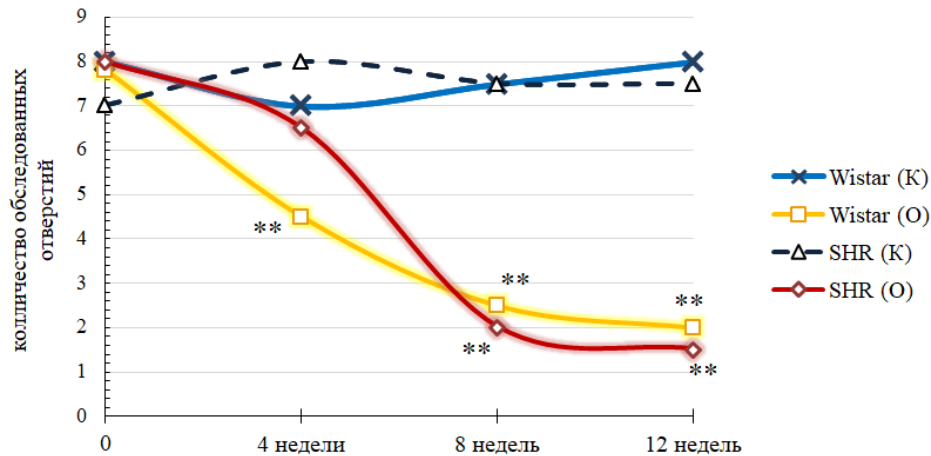


Рисунок 7 – Динамика исследовательской активности лабораторных животных в тесте «открытое поле», Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

На фоне снижения двигательной и исследовательской активности отмечалась тенденция к увеличению количества фекальных болюсов у животных опытных групп на протяжении всего эксперимента (рис. 8).

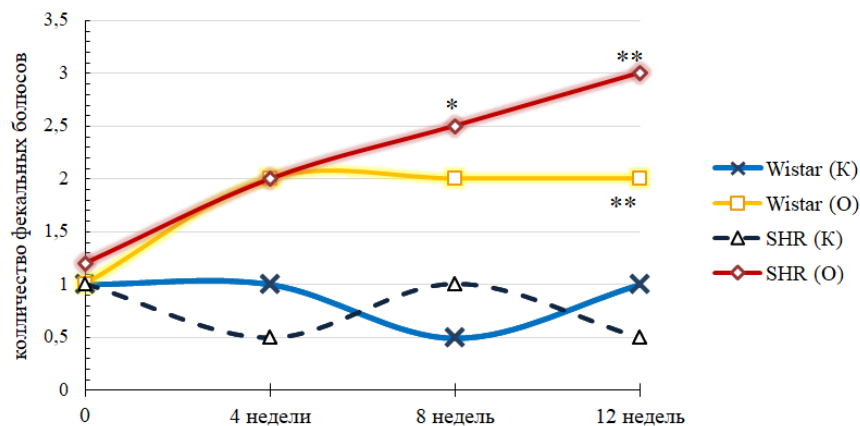


Рисунок 8 – Влияние ВКД на количество фекальных болюсов лабораторных животных в тесте «открытое поле», Ме

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

При этом достоверные различия фиксировались к 8 неделе исследования в опытной группе SHR ($p \leq 0,01$) и к 12 неделе в опытной группе Wistar ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о развитии тревожного состояния у крыс при ВКД. Однако такой стереотипный поведенческий акт, как груминг оставался одинаковым во всех группах исследования на протяжении всего эксперимента.

Наблюдаемые поведенческие изменения подтверждают уже имеющиеся данные о том, что ВКД и развивающийся на этом фоне избыточный вес приводят к развитию тревожных расстройств и депрессии (Fulton S. et al., 2022).

Таким образом, полученные данные показывают, что ВКД на протяжении 12 недель приводит к избыточной массе тела у лабораторных животных, увеличению массового коэффициента печени и предрасположенности к развитию абдоминального ожирения. Отмечается тревожное поведение, снижение двигательной и исследовательской активности у лабораторных животных опытных групп. Наибольшие изменения морфометрических и поведенческих показателей при ВКД отмечались у крыс линии SHR.

3.2 Гематологические показатели и характер неспецифических реакций адаптации при высококалорийной диете

Показатели гематологического анализа крови находились в пределах нормальных значений, однако в опытных группах отмечалась статистически значимое большее количество лейкоцитов: в опытной группе Wistar на 105 %, а в опытной группе SHR на 137 % (табл. 9). При этом важно отметить, что показатели лейкоцитов у животных опытных групп находились на уровне верхних границ норм. Количество тромбоцитов увеличилось на 46 % в опытной группе Wistar и на 43,6 % в опытной группе SHR. Наблюдаемая тенденция к увеличению лейкоцитов и тромбоцитов может быть обусловлена

началом развития воспалительной реакции, которая достаточно часто фиксируется при избыточном весе и ожирении (Raghavan V. et al., 2016).

Количество эритроцитов снижалось в опытной группе Wistar на 5,5 %, в опытной группе SHR на 9,5%, закономерно снижалось количество гемоглобина на 6,8 % и 10,3 %, соответственно.

Таблица 9 – Показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) гематологического анализа крови лабораторных животных на 12 неделе эксперимента

Группа / Показатель	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,47 (5,87-8,12)	15,31 (13,87-16,49)**	6,17 (5,93-6,87)	14,62 (12,9-16,3)**
Лимфоциты, %	52,25 (50,28-53,55)	63,1 (56,28-70,4)*	50,1 (49,4-52,7)	40,4 (39,6-47,4)*
Моноциты, %	5,35 (4,23-6,3)	7,35 (4,88-7,75)*	5,7 (4,27-6,3)	6,2 (5,32-9,75)*
Эозинофилы, %	2,8 (2,63-2,9)	2 (1,68-2,33)	2,5 (2,48-2,85)	3,8 (3,3-4,6)*
Базофилы, %	0,55 (0,43-0,6)	0,7 (0,43-1,05)	0,65 (0,52-0,67)	0,6 (0,57-0,9)
Нейтрофилы, %	35,05 (30,08-40,63)	21,75 (19,60-28,75)*	38,5 (33,6-41,4)	48,7 (41,2-55,4)*
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,73 (7,32-8,28)	7,3 (7,28-7,52)*	7,97 (7,47-8,13)	7,21 (6,97-7,51)*
Гемоглобин, г/л	131,5 (124,25-135,75)	122,5 (117,25-127)*	136 (126,7-137)	122 (117,3-127,5)*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	538 (469-625,75)	786 (578,2-971,2)**	631 (460,8-793,7)	906,5 (801-886)**
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными группами (К) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Тип неспецифической адаптационной реакции организма определялся по количеству лимфоцитов и отношению лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам по методу Л. Х. Гаркави с соавторами. Оценка реакции адаптации показала, что у животных контрольных групп наблюдалась реакция тренировки в 92 % случаев. В опытной группе Wistar 16 % животных характеризовались реакцией стресса, 50 % – реакцией переактивации и 34 %

– реакцией повышенной активации. В опытной группе SHR 66,5 % животных имели реакцию стресса, а 33,5 % – реакцию переактивации. Для наглядности полученные данные представлены на рисунке 9.

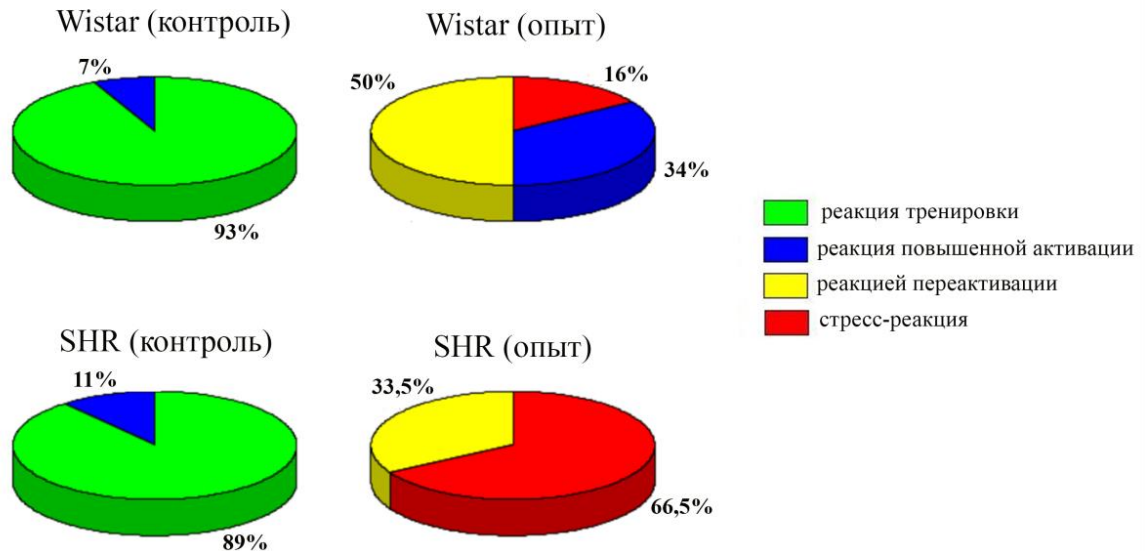


Рисунок 9 – Распространенность типов неспецифической реакции адаптации у лабораторных животных при высококалорийной диете

Согласно данной методике реакция стресса и переактивации рассматривается в качестве неспецифической основы предпатологии и патологии, таким образом, ВКД является безусловным фактором, влияющим на характер адаптации.

3.3 Биохимические показатели и работа ферментативных систем организма при высококалорийной диете

ВКД оказала значительное влияние на результаты биохимического анализа крови (рис. 10). Выявленные изменения носили не спонтанный характер, а имели тенденцию к постепенному изменению, начиная с 4 недели эксперимента. К 12 неделе эксперимента в опытной группе крыс линии Wistar относительно контрольной были установлены следующие изменения:

повышение уровня глюкозы на 52,5 %, холестерина на 40,6 %, ТГ на 127 % и снижение ЛПВП на 26,5 %. Аналогичная тенденция наблюдалась в опытной группе SHR: повышение уровня глюкозы на 54 %, холестерина на 91,5 %, триглицеридов на 194 % и снижение ЛПВП на 31 %.

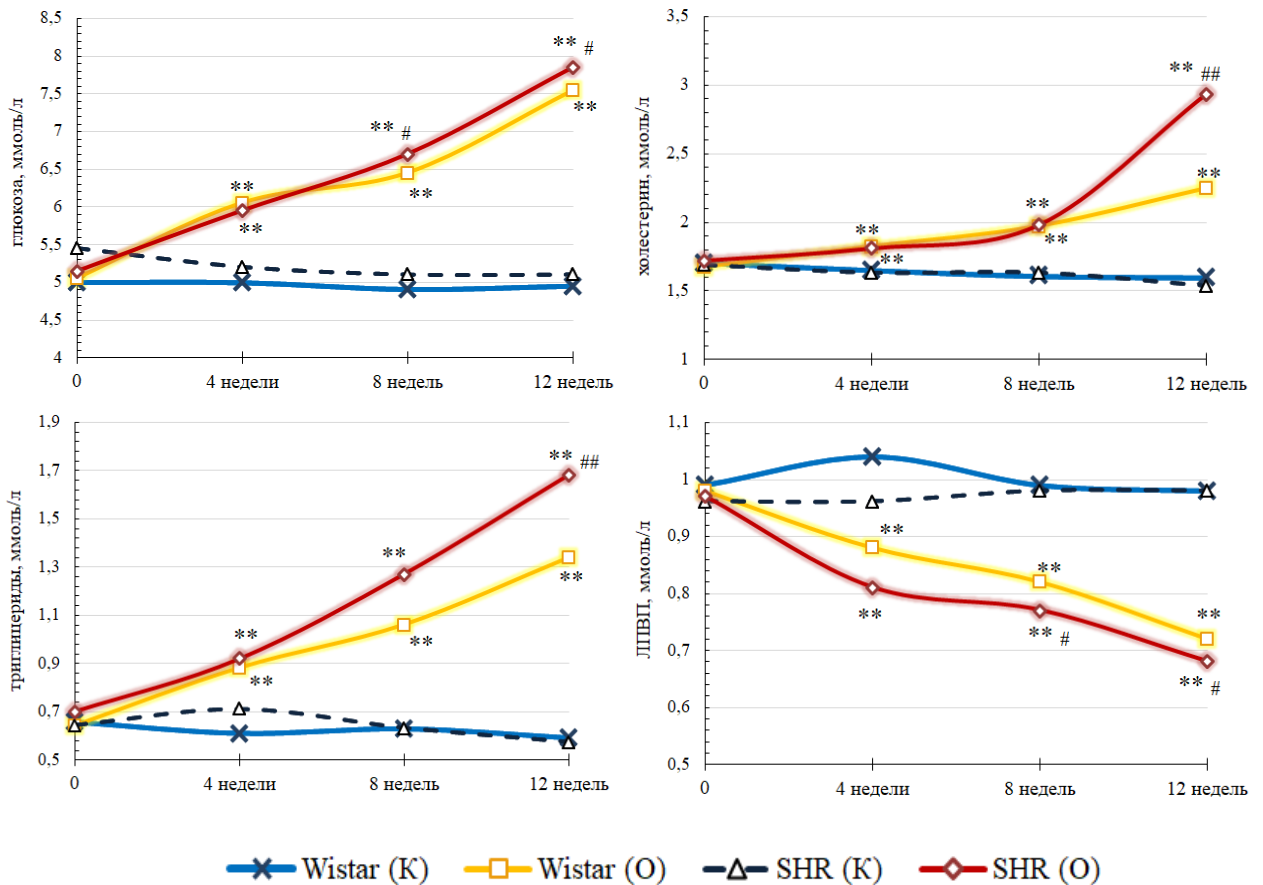


Рисунок 10 – Динамика биохимических показателей крови лабораторных животных при различной калорийности рационов

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

При этом важно отметить, что опытная группа SHR имела значительные отличия относительно опытной группы крыс линии Wistar: фиксировались более высокие уровни глюкозы на 4 %, холестерина на 30,2 %, ТГ на 25 % и снижение уровня ЛПВП на 5,5 %.

Наблюдаемые атерогенные сдвиги в липидном профиле происходили на фоне снижения ЛПВП и повышения уровня холестерина и ТГ, что привело к увеличению КА, отражающего риск развития поражения сосудов (рис. 11).

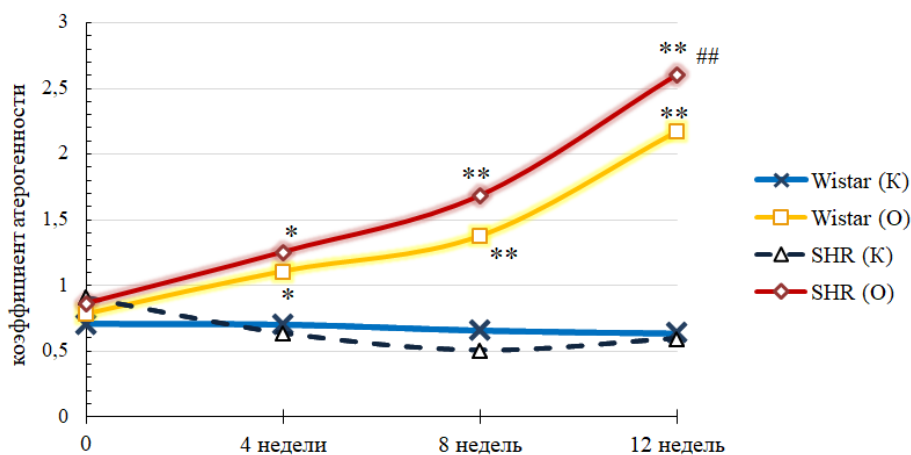


Рисунок 11 – Динамика коэффициента атерогенности лабораторных животных при высококалорийной диете

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

К концу 12 недели эксперимента было установлено повышение КА в опытной группе Wistar на 239 %, в опытной группе SHR на 340 %. При сравнении данного показателя между опытными группами было установлено увеличение КА на 19,8 % в опытной группе SHR относительно крыс линии Wistar. Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии ВКД на риск развития ССЗ, особенно в группе животных с генетической предрасположенностью.

Результаты ПГТТ к 12 недели эксперимента показали существенные различия между опытными и контрольными группами. Уровень глюкозы после нагрузки в контрольных группах стал снижаться после 30 минуты и к 120 минуте возвращался к практически исходным значениям; в то время как в опытных группах снижение начиналось только после 60 минуты, что может свидетельствовать о нарушениях углеводного обмена (рис. 12). При этом

возвращение уровня глюкозы к исходным значениям значительно медленнее происходило в опытной группе SHR.

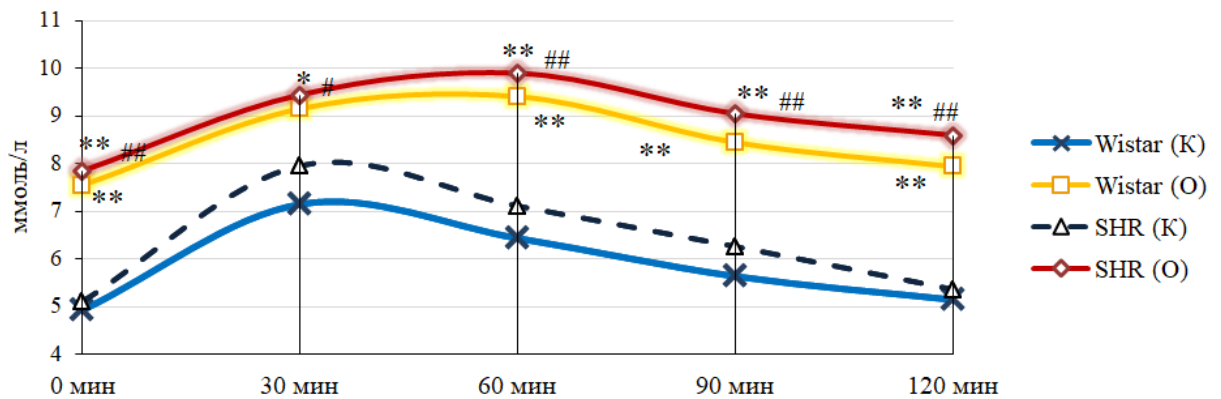


Рисунок 12 – Результаты перорального глюкозотолерантного теста при различной калорийности рационов на 12 неделе эксперимента

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Нарушение толерантности к глюкозе является предиктором СД2 и служит фактором риска развития ССЗ (Jagannathan R. et al., 2020). Полученные данные могут свидетельствовать о развивающейся на фоне избыточного веса инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, будет усугублять накопление и задержку жира в организме.

Используемая в эксперименте ВКД с высоким содержанием жиров и фруктозой способна вызывать дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе у лабораторных крыс аналогичные нарушениям у человека. Хотя генетические факторы вносят значительный вклад в развитие данных состояний, результаты, полученные в группе крыс линии Wistar, подтверждают, что избыточное поступление калорий является одной из наиболее значительных причин нарушения углеводного и липидного обменов, что согласуется с данными современных исследователей (Musunuru K., 2010; Stahel P. et al., 2018). Выявленные в ходе исследования нарушения являются одними из первых типичных признаков метаболического синдрома

и могут быть связаны с провоспалительными процессами, которые в том числе возникают в жировой ткани (Klop B. et al., 2013).

Результаты общего анализа мочи не претерпели значительных статистических изменений на всех этапах эксперимента во всех исследуемых группах и находились в пределах нормальных значений (табл. 10).

Таблица 10 – Показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) общего анализа мочи лабораторных животных на 12 неделе эксперимента

Группа Показатель	1 группа Wistar (K)	2 группа Wistar (O)	3 группа SHR (K)	4 группа SHR (O)
Цвет	желтая	желтая	желтая	желтая
Объем, мл	2,1 (1,8-2,1)	2 (1,9-2,1)	2,1 (1,9-2,2)	2 (1,8-2,3)
Прозрачность	прозрачная	прозрачная	прозрачная	прозрачная
pH	7,4 (7,3-7,5)	7,4 (7,3-7,5)	7,4 (7,3-7,5)	7,4 (7,3-7,5)
Удельный вес (отн.ед)	1,05	1,05	1,05	1,05
Эритроциты, ед/мкл	0	0	0	0
Лейкоциты, ед/мл	0	0	0	0
Глюкоза, ммоль/л	0	0	0	0
Уробилиноген, ммоль/л	0,2 (0,18-0,24)	0,22 (0,19-0,27)	0,2 (0,18-0,23)	0,21 (0,19-0,25)
Белок, г/л	0	0	0	0
Кетоны, ммоль/л	0	0	0	0
Креатинин, ммоль/л	13,2 (8,4-17,7)	12,4 (8,8-16,9)	12,8 (8,2-16,9)	12,7 (8,3-17,5)

Важным звеном в системе компенсаторно-приспособительных реакций организма являются антиоксидантные механизмы защиты (Болотова Н.В. и др., 2006). Согласно литературным данным, активация окислительного стресса в ряде случаев обуславливается алиментарным дефицитом экзогенных антиоксидантов наряду с избыточным поступлением жиров и углеводов (Cole T.J. et al., 2000). В связи с этим был проведён анализ ферментов АОС защиты организма, который показал тенденцию к снижению

активности всех изучаемых ферментов в опытных группах относительно контрольных, как в сыворотке крови, так и в печени (табл. 11). В опытной группе крыс линии Wistar в сыворотке крови наблюдалось достоверное снижение активности ГП на 66 %, каталазы на 50 %; в печени ГП на 35,2 %. В опытной группе крыс линии SHR в сыворотке крови отмечалось достоверное снижение активности ГП на 71 %, СОД на 51,1 %, каталазы на 65 %; в печени ГП на 47 %, СОД на 34,6 %. Стоит отметить, что наиболее выраженное снижение активности ферментов АОС, как в сыворотке крови, так и в печени наблюдалось у крыс линии SHR.

Таблица 11 – Показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) активности ферментов антиоксидантной системы лабораторных животных на 12 неделе эксперимента

Группа / Показатели	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Сыворотка крови				
ГП, U	832,3 (779,2-874,9)	281,2 (277,4-297,1)**	817,4 (783,6-866,9)	237 (223,9-244)** ##
СОД, Ед/мл	25,3 (24,9-26,1)	20,12 (17,4-21,1)	25,28 (20,4-30,2)	12,35 (10,8-13,8)** #
Каталаза, Ед/мл	2,03 (1,8-2,12)	1,02 (0,98-1,05)**	2,12 (2,01-2,41)	0,74 (0,67-0,78)** ##
Печень				
ГП, U	1 201 (1 131-1 252)	778 (755,2-790,9) **	1 138 (1 086-1 241)	602 (559,8-643)** ##
СОД, Ед/мл	119,1 (111,4-124,2)	107,3 (94-110,6)	119,2 (109-129,1)	77,9 (72,1-87,9)** #
Каталаза, Ед/мл	60,9 (48,6-65,7)	44,7 (42,5-49,1)	55,1 (50,5-62,8)	47,4 (44,6-49,1)
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

По данным Noeman S.A. с соавторами ВКД приводит к развитию окислительного стресса и истощению активности ферментов АОС, что согласуется с полученными нами данными (Noeman S.A. et al., 2011).

Установление взаимосвязи между активностью ферментов АОС крови и показателями углеводного и липидного обменов с помощью корреляционного анализа выявил ряд достоверных сильных связей (табл. 12). В опытной группе крыс линии Wistar наиболее сильные взаимосвязи уровней глюкозы, холестерина, ЛПВП и триглицеридов выявлены с активностью ГП и каталазы. Активность СОД с высоким коэффициентом корреляции взаимосвязана с уровнем холестерина.

Таблица 12 – Корреляционные связи между активностью ферментов АОС и показателями углеводного и липидного обменов в крови опытных групп лабораторных животных

Показатели	Глюкоза	Холестерин	ЛПВП	Триглицериды
Крысы линии Wistar				
ГП	-0,86	-0,77	0,6	-0,75
СОД	-0,29	-0,64	0,46	-0,43
Каталаза	-0,77	-0,78	0,67	-0,66
Крысы линии SHR				
ГП	-0,67	-0,74	0,7	-0,66
СОД	-0,68	-0,75	0,83	-0,67
Каталаза	-0,72	-0,69	0,65	-0,66
Примечание: выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$).				

В опытной группе линии SHR активность ГП, каталазы и СОД связана с уровнем глюкозы, холестерина, ЛПВП и триглицеридов. Активность ферментов обеих опытных групп демонстрирует достоверные обратные взаимосвязи с глюкозой, холестерином, триглицеридами и достоверные прямые взаимосвязи с ЛПВП, то есть снижение активности данных ферментов отражает нарастание атерогенных сдвигов в сыворотке крови. Полученные результаты указывают на снижение функциональной способности АОС организма на фоне длительной ВКД, что в дальнейшем

может привести к патологическим состояниям. Снижение активности изученных ферментов, вероятно, свидетельствует об истощении возможностей антиоксидантной защиты организма на фоне развития окислительного стресса. В настоящее время данный факт рассматривается как один из важнейших патогенетических механизмов развития ожирения (Prince M.R.U. et al., 2021).

Установленное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты дало основание к изучению одного из ключевых ферментов липидного обмена – SCD (табл. 13). Исследование уровня SCD показало тенденцию к повышению уровня данного фермента в опытных группах относительно контрольных, как в сыворотке крови, так и в печени, однако достоверные значения фиксировались только в образцах печени. В опытной группе Wistar отмечалось увеличение содержания данного фермента на 19,3 %, в опытной группе SHR на 21,2 %.

Таблица 13 – Показатели (Me (Q₂₅-Q₇₅)) уровня SCD в организме лабораторных животных на 12 неделе эксперимента

Показатели	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
SCD (сыворотка), нг/мл	20,8 (19,6-22,3)	23,7 (22-27,4)	21,7 (19,6-27)	25,4 (21,6-28)
SCD (печень), нг/мл	233 (229-242)	278 (275-280)**	235 (213-250)	285 (278-301)**
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Корреляционный анализ между уровнем печеночной SCD и активностью ферментов АОС печени выявил следующие достоверные связи: в опытной группе Wistar уровень SCD был взаимосвязан с ГП, а в группе SHR с ГП и СОД (табл. 14).

Таблица 14 – Корреляционные связи между активностью ферментов АОС и SCD в печени опытных групп лабораторных животных

Показатели	ГП	СОД	Каталаза
Крысы линии Wistar			
SCD	-0,76	-0,33	-0,44
Крысы линии SHR			
SCD	-0,62	-0,79	-0,34
Примечание: выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$).			

Полученные данные демонстрируют, что уровень данного фермента чувствителен к изменениям в питании. Большинство метаболических нарушений, связанных с нарушениями углеводного и липидного обменов, ассоциируются с соотношением мононенасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам (Grundy S.M. et al., 2005). SCD является основным ферментом, ответственным за биосинтез мононенасыщенных жирных кислот в большинстве тканей человека и грызунов, поэтому вариации содержания SCD способны оказать существенное воздействие на ряд физиологических процессов (Paton C.M., Ntambi L.M., 2009; Tao L. et al., 2021; Tibori K. et al., 2022). Установленные изменения уровня данного фермента при ВКД согласуются с данными других исследователей, которые указывают на важную роль SCD в развитии многочисленных патологических состояний, включая ожирение, СД2 и ССЗ (Ntambi J.M., Miyazaki M., 2004; Poudyal H., Brown L., 2011; Chow L.S. et al., 2013; Kamal S. et al., 2018).

Таким образом, ВКД с высоким содержанием жиров и фруктозой вызвала изменения липидного профиля и нарушение толерантности к глюкозе, нарушение адекватности приспособительного реагирования функциональных систем, выражающееся в напряжении адаптационных реакций и дизадаптации лабораторных животных, истощение ферментов

АОС на фоне увеличения в печени уровня ключевого фермента липидного обмена – SCD.

3.4 Гистологические изменения в печени лабораторных животных при высококалорийной диете

Установленное увеличение массы печени и ее массового коэффициента дало основание к изучению её гистологического строения.

В печени животных контрольной группы Wistar видно балочное строение органа, дольки полигональной формы, четко структурированы, расположены в центре, хорошо видны ядрышки, величины и число которых сильно варьирует (рис. 13).

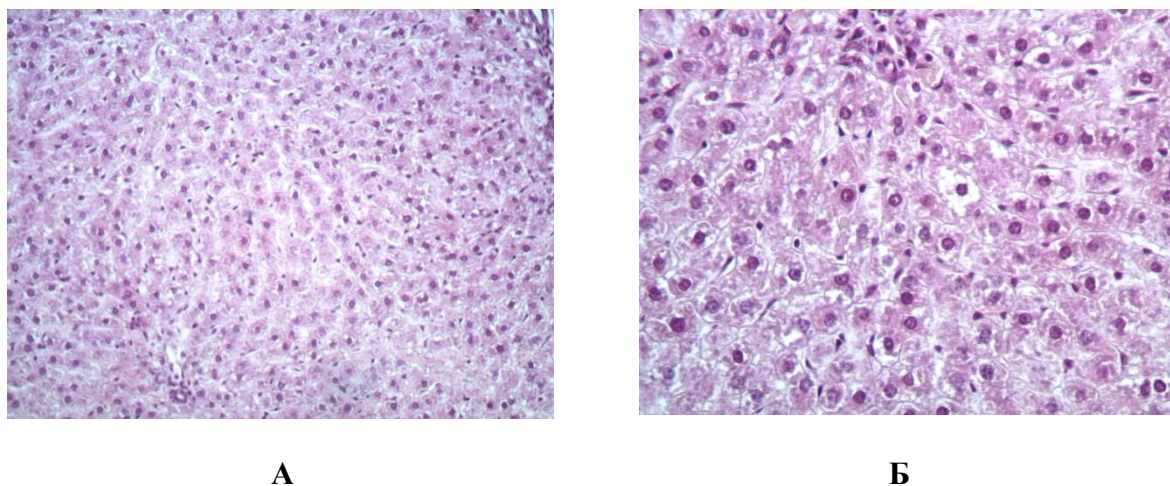
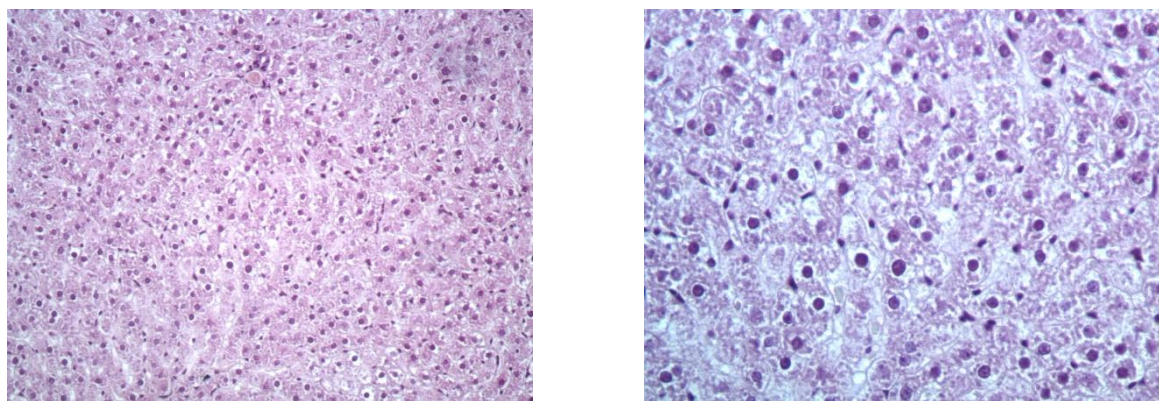


Рисунок 13 – Фрагмент ткани печени контрольной крысы линии Wistar

Примечание: А – Ув. об. 20, ок. 10; Б – Ув. об. 40; ок. 10; фиксация – 10 % раствор нейтрального формалина; окраска – гематоксилин Майера и эозин.

Аналогичная картина наблюдалась в контрольной группе крыс линии SHR (рис. 14).



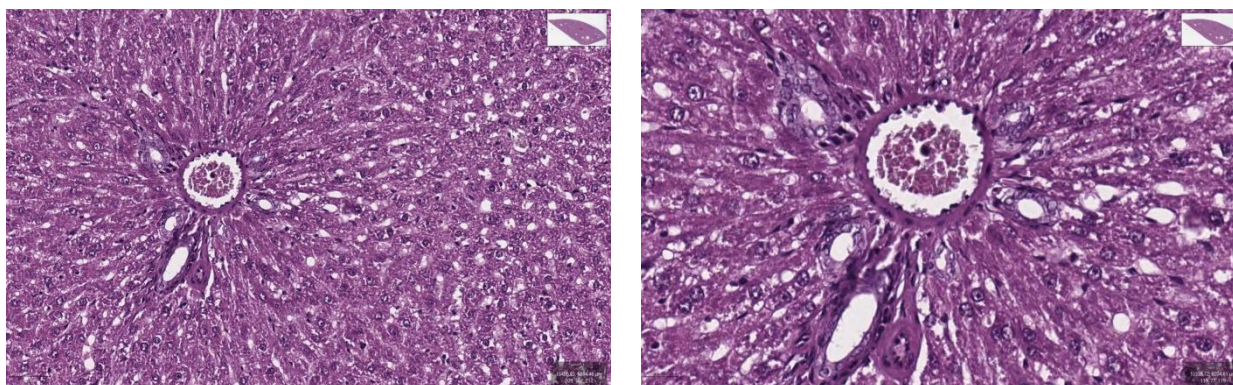
А

Б

Рисунок 14 – Фрагмент ткани печени контрольной крысы линии SHR

Примечание: А – Ув. об. 20, ок. 10; Б – Ув. об. 40; ок. 10; фиксация – 10 % раствор нейтрального формалина; окраска – гематоксилин Майера и эозин.

При проведении гистологического исследования печени у лабораторных животных опытных групп были получены следующие данные (рис. 15).



А

Б

Рисунок 15 – Фрагмент ткани печени опытной крысы линии Wistar

Примечание: А – Ув. об. 20, ок. 10; Б – Ув. об. 40; ок. 10; фиксация – 10 % раствор нейтрального формалина; окраска – гематоксилин Майера и эозин.

В опытной группе крыс Wistar балочное гистологическое строение печени сохранено на большом протяжении, признаки жирового гепатоза слабо выражены, носят преимущественно очаговый характер, ближе к портальным трактам (проекция портальной дольки): около 1/3 гепатоцитов – крупные, расположены недалеко друг от друга, некоторые вакуолизированы, в единичных клетках цитоплазма содержит пылевидные липидные включения.

Отмечены скопления лимфоцитов в синусах, центральных венах и портальных трактах.

В опытной группе SHR, балочное гистологическое строение печени нарушено за счёт жирового гепатоза диффузного характера: около 2/3 гепатоцитов, преимущественно в перивенулярной и перипортальной зоне печёночной дольки – крупные, расположены на значительном расстоянии друг от друга, некоторые вакуолизированы, их цитоплазма содержит мелкокапельные липидные включения. Обнаруженные патоморфологические изменения приводят к функциональным нарушениям структурных единиц портальной дольки и печёночного ацинуса (рис. 16).

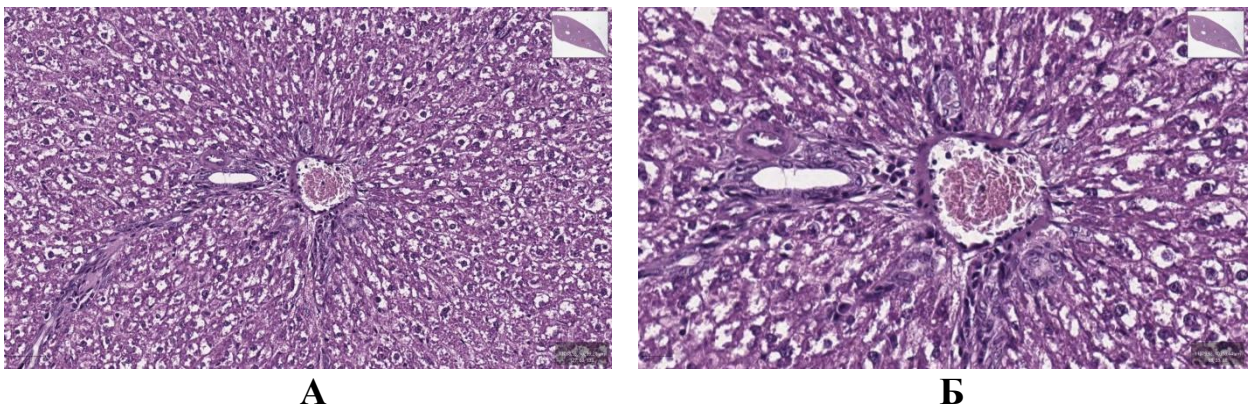


Рисунок 16 – Фрагмент ткани печени опытной крысы линии SHR

Примечание: А – Ув. об. 20, ок. 10; Б – Ув. об. 40; ок. 10; фиксация – 10 % раствор нейтрального формалина; окраска – гематоксилин Майера и эозин.

Известно, что при жировой дегенерации печени жирные кислоты накапливаются в гепатоцитах, что возможно, обусловлено нарушением окислительных процессов (Prince M.R.U. et al., 2021). Наблюдаемые изменения в опытных группах крыс закономерны на фоне увеличения массы печени, увеличения уровня печеночной SCD, а также снижении активности АОС ферментов печени.

Таким образом, высококалорийная диета приводила к развитию мелкокапельной жировой дистрофии печени. Наиболее выраженный

характер гистологических изменений установлен в опытной группе крыс линии SHR.

3.5 Закономерности и механизмы поддержания элементного гомеостаза организма при высококалорийной диете

Существует ряд работ, показывающих информативность исследования валового содержания химических элементов в различных биосубстратах, как маркеров патологических состояний (Кожин А.А., Владимирский Б.М., 2013; Zhou O. et al., 2019). В последнее время получил широкое распространение метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для определения валового содержания элементов в образце, позволяющий оценить концентрацию микро- и ультрамикроэлементов на уровнях до 10^{-9} - 10^{-12} % (Подунова Л.Г. и др., 2003; Vohn M.K. et al., 2023). Помимо стандартных биологических сред, значительный интерес в экспериментальных исследованиях для оценки обмена химических элементов в организме представляют различные ткани и внутренние органы, которые вовлечены в процессы депонирования и аккумуляции элементов (Скальный А.В., 2000; Серебрянский Е.П., 2003; Rakic A. et al., 2020).

3.5.1 Оценка валового содержания химических элементов в сыворотке крови и печени

При изучении элементного состава сыворотки крови лабораторных животных были получены следующие данные. В опытной группе крыс линии Wistar отмечалось статистически значимое снижение уровня большинства

эссенциальных элементов: Fe на 30 %, Cr на 20 %, I на 18 %, Zn на 11 %, K на 8,3 %, Ca на 6,3 % и увеличение Pb на 25 % (табл. 15).

Таблица 15 – Содержание химических элементов в сыворотке крови крыс при различной калорийности рационов, мкг/мл

Элемент	1 группа Wistar (K)	2 группа Wistar (O)	3 группа SHR (K)	4 группа SHR (O)
Макроэлементы				
Ca	110,5 (106,7-112)	103 (102,2-103)**	108 (107,5-108,7)	113 (111,5-114,5)*##
K	381,5 (378,2-386,2)	349 (344,7-353,2)**	418,5 (354-458,2)	391,5 (354,5-424)
Mg	27,9 (27,7-28)	27,4 (24,4-28,8)	27,9 (27,8-28,4)	24,5 (23,47-25,6)*
Na	2 405 (2 384-2 505)	2 065 (1 975-2 149)	2 563 (2 463-2 597)	2 721 (2 627-2 803)
P	147 (143,5-150,5)	143 (142-147)	133 (124-144)	144,5 (139-158,2)
Эссенциальные элементы				
Co	0,00057 (0,00053-0,00061)	0,00068 (0,0005-0,00079)	0,001 (0,00095-0,00110)	0,00085 (0,00079-0,00093)
Cr	0,035 (0,034-0,036)	0,02805 (0,027-0,0288)**	0,031 (0,03-0,036)	0,0208 (0,020-0,0218)**##
Fe	5,93 (5,74-6,08)	4,15 (4,1-4,22)**	5,24 (4,8-5,76)	3,19 (2,95-3,295)**##
Cu	1,52 (1,43-1,75)	1,56 (1,53-1,59)	1,6 (1,5-1,65)	1,58 (1,53-1,65)
I	0,088 (0,086-0,091)	0,072 (0,068-0,074)**	0,0805 (0,08-0,087)	0,047 (0,046-0,049)**##
Se	0,529 (0,526-0,533)	0,49 (0,48-0,50)	0,624 (0,58-0,628)	0,514 (0,509-0,524)*
Mn	0,0054 (0,0053-0,0057)	0,0055 (0,0054-0,0056)	0,0046 (0,0033-0,0053)	0,0066 (0,0062-0,0067)
Zn	1,64 (1,63-1,66)	1,46 (1,41-1,51)*	1,62 (1,55-1,66)	1,45 (1,43-1,49)*
Токсичные элементы				
As	0,00335 (0,00330-0,00348)	0,0037 (0,0033-0,0038)	0,0028 (0,0022-0,0036)	0,0037 (0,0029-0,0047)
Cd	0,0006 (0,0005-0,0008)	0,0008 (0,0005-0,0009)	0,00016 (0,00014-0,00018)	0,00018 (0,0012-0,0045)**
Pb	0,0016 (0,0013-0,0019)	0,002 (0,0017-0,0022)*	0,0012 (0,0011-0,0016)	0,0014 (0,0012-0,0015)
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (O) и контрольными (K) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (O) и Wistar (O) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Наблюдалась также тенденция к снижению уровня Mg, Na, Se и увеличению концентрации As и Cd. Высококалорийная диета на протяжении 12 недель практически не повлияла на концентрацию P и Cu в сыворотке крови крыс линии Wistar.

Для наглядности полученные данные представлены в виде графиков (рис. 17).

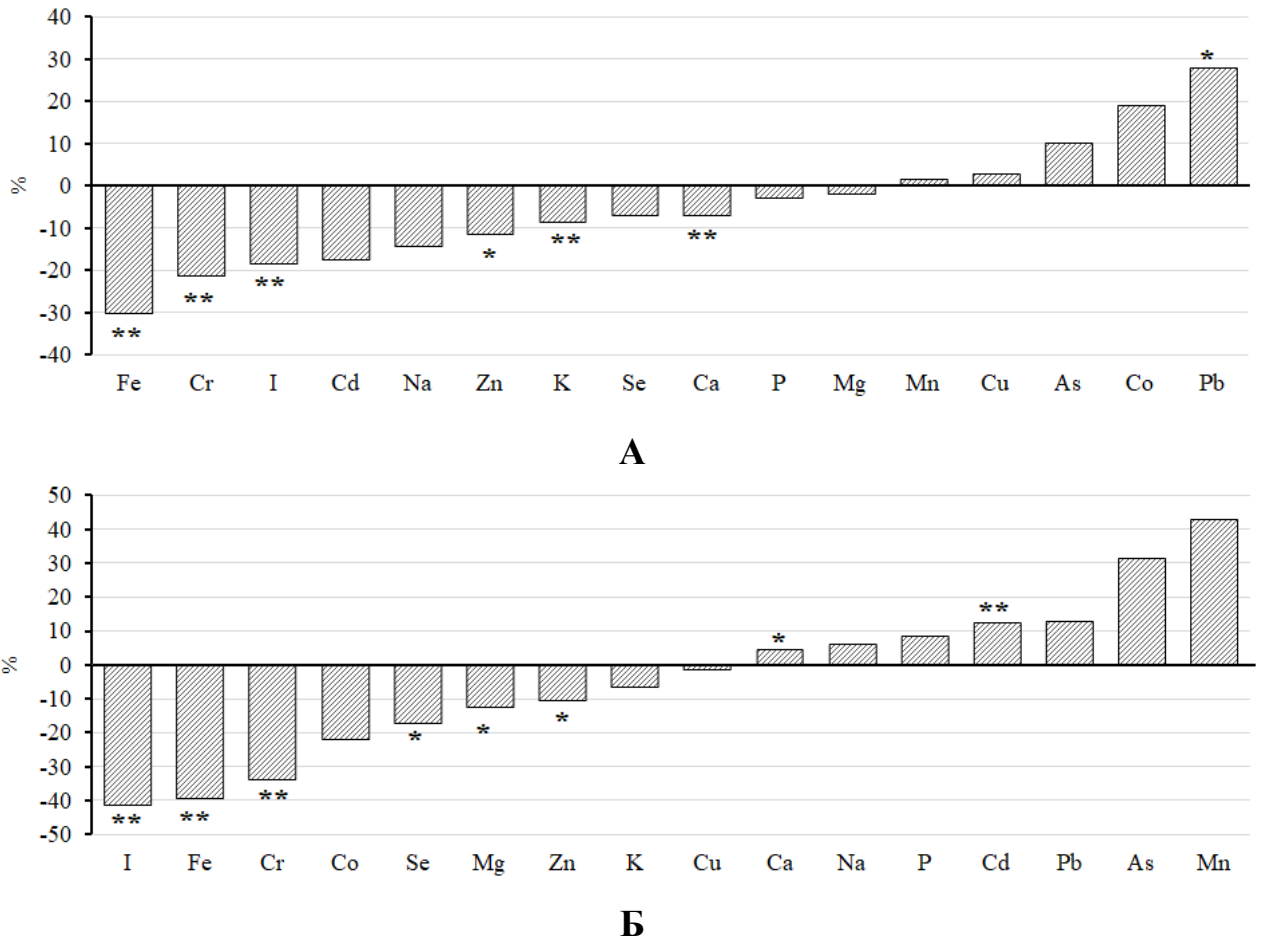


Рисунок 17 – Относительные значения содержания химических элементов в сыворотке крови опытных групп крыс по сравнению с контролем

Примечание: А – крысы линии Wistar, Б – крысы линии SHR; ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; *, ** – достоверная разница между опытной группой и контролем при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

В опытной группе крыс линии SHR фиксировалась схожая картина элементного статуса. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня I на 41,6 %, Fe на 39,1 %, Cr на 33 %, Se на 17,6 %, Mg на 12,3 %, Zn на 10,4

% и увеличение Ca на 4,6 %, Cd на 12,4 %. Наблюдалась также тенденция к снижению уровня K, Co и увеличению концентрации Na, P, Mn, As и Pb. Высококалорийная диета на протяжении 12 недель практически не повлияла на концентрацию Cu в сыворотке крови крыс линии SHR.

Сравнение двух линий лабораторных животных показало, что как в опытной группе крыс линии Wistar, так и в опытной группе крыс линии SHR отмечалось снижение Fe, Cr, I, Zn и увеличение уровня токсичных элементов. Однако, данные изменения носили более выраженный характер в опытной группе SHR относительно опытной группы Wistar: наблюдалось большее содержание Ca на 9,7 % на фоне меньших значений Cr на 25,7 %, Fe на 23,1 % и I на 34,7 %.

Печень является ключевым органом гомеостаза химических элементов (Palladini G. et al., 2020). В связи с этим следующим этапом оценки элементного гомеостаза стала изучение содержания химических элементов в тканях печени (табл. 16).

Таблица 16 – Содержание химических элементов в печени крыс при различной калорийности рационов, мкг/г

Элемент	1 группа Wistar (K)	2 группа Wistar (O)	3 группа SHR (K)	4 группа SHR (O)
Макроэлементы				
Ca	42,8 (41,6-44)	56,7 (54,1-59,4)**	41,2 (40,4-42,3)	82,1 (64,3-100)**
K	4 331 (4 307-4 356)	4 296 (4 094-4 488)	4 245 (4 228-4 344)	4 602 (4 574-4 621)** ##
Mg	212 (207,5-216)	205 (192-207)	221 (217,2-222)	207 (2010-211)**
Na	818 (747-848)	886 (879-889)	738 (631-777)	793 (691,2-825)
P	4 941 (4 813-5 400)	4 911 (4 425-5 015)	4 860 (4 381-5 275)	4 636 (4 301-4 983)
Эссенциальные элементы				
Co	0,0086 (0,0076-0,0097)	0,015 (0,01-0,02)**	0,0075 (0,0062-0,047)	0,02 (0,01-0,03)

Продолжение таблицы 16

Элемент	1 группа Wistar (К)	2 группа Wistar (О)	3 группа SHR (К)	4 группа SHR (О)
Cr	0,0895 (0,085-0,091)	0,13 (0,12-0,14)**	0,082 (0,066-0,089)	0,22 (0,11-0,43)**
Fe	131 (123-135)	201 (186-218)**	138,5 (129-142)	186,5 (180,7-202,7)**
Cu	3,87 (3,55-4,2)	3,9 (3,8-4,06)	3,85 (3,45-4,53)	3,7 (3,6-3,9)
I	0,092 (0,069 -0,11)	0,12 (0,091-0,13)*	0,076 (0,074-0,077)	0,089 (0,078-0,092)*
Se	0,84 (0,77 -0,9)	0,69 (0,67-0,71)	0,93 (0,87-0,99)	0,61 (0,59-0,62)*#
Mn	3,1 (2,5-3,2)	2,45 (2,31-2,55)	3,1 (2,8-3,2)	2,73 (2,71-2,74)
Zn	27,3 (24,1-29,4)	30,5 (27,82-31,54)*	26 (22,4-29,1)	30 (26,4-31,8)*
Токсичные элементы				
As	0,09 (0,08-0,093)	0,115 (0,11-0,12)**	0,065 (0,046-0,084)	0,155 (0,15-0,167)*#
Cd	0,0087 (0,0081-0,009)	0,012 (0,01-0,03)**	0,0083 (0,0082-0,0086)	0,009 (0,008-0,012)*
Pb	0,004 (0,003-0,0044)	0,0066 (0,0062-0,0067)**	0,0031 (0,0025-0,0041)	0,0068 (0,063-0,066)**
Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными (О) и контрольными (К) группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$; #, ## – достоверная разница между опытными группами SHR (О) и Wistar (О) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.				

Как видно из представленных данных в опытной группе крыс линии Wistar отмечалось статистически значимое увеличение уровня содержания Zn на 11,7 %, As на 27,7 %, I на 30 %, Ca на 32,4 %, Cd на 38 %, Cr на 45,2 %, Fe на 53,4 %, Pb на 65 %, Co на 74,4 %. Наблюдалась также тенденция к снижению уровня Mg Se, Mn и увеличению концентрации Na и I. Высококалорийная диета на протяжении 12 недель практически не повлияла на концентрацию P, K и Cu в печеночной ткани крыс линии Wistar.

В опытной группе крыс линии SHR отмечалось статистически значимое снижение уровня Se на 34,4 %, Mg на 6,3 % и увеличение K на 8,4 %, Cd на 8,4 %, Zn на 15,3 %, I на 17,1 %, Pb на 22,5 %, Fe на 34,6 %, Ca на 99,2 %, As на 132 %, Cr на 168 %. Наблюдалась также тенденция к снижению уровня Mn и увеличению концентрации Co. Высококалорийная диета на

протяжении 12 недель практически не повлияла на концентрацию Cu, Zn и P в печеночной ткани крыс линии SHR.

В опытной группе SHR относительно опытной группы Wistar наблюдался более высокий уровень K на 7,1 %, As на 34,7 % и более низкий уровень Se на 11,5 %.

Для наглядности полученные данные представлены в виде графиков (рис. 18).

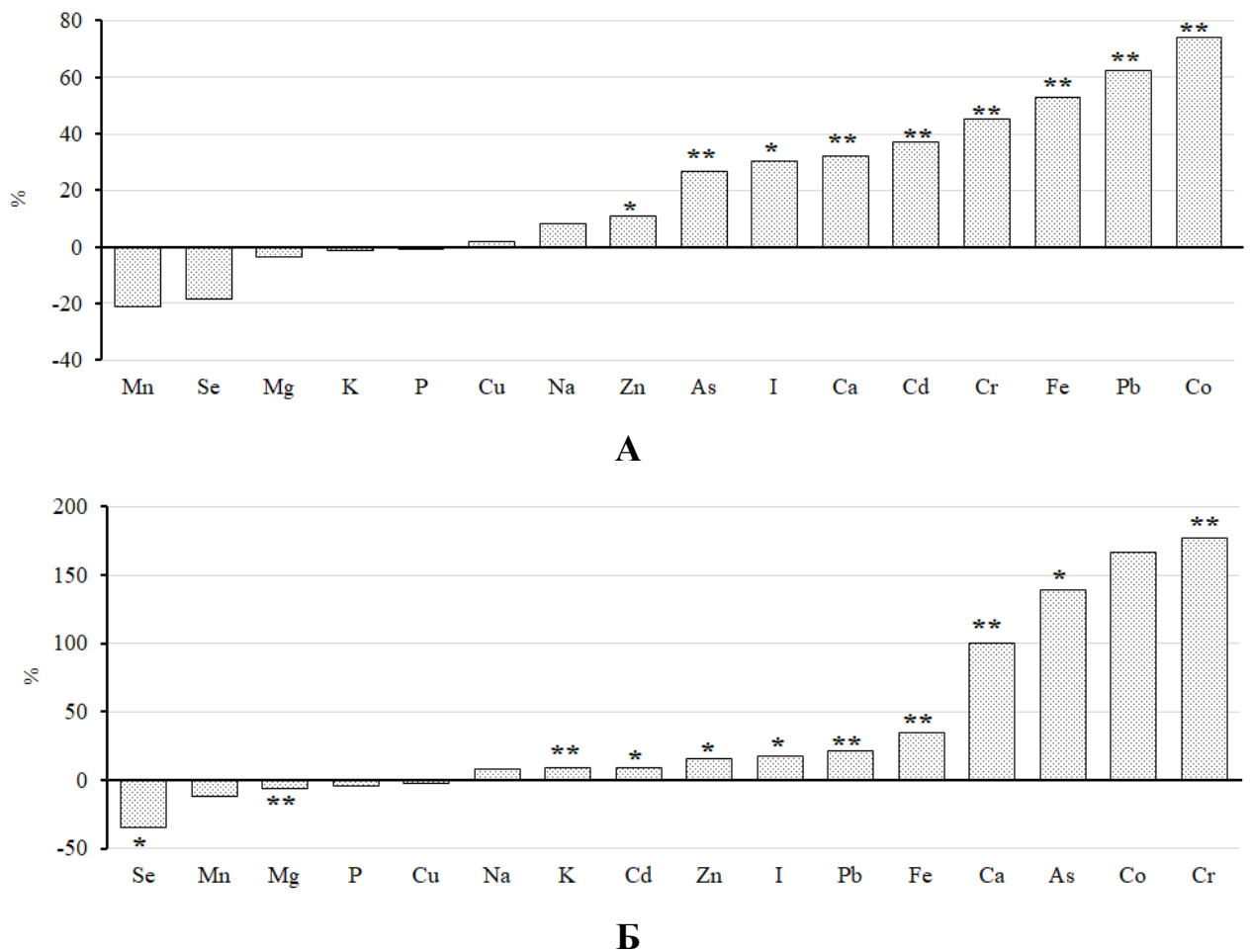


Рисунок 18 – Относительные значения содержания химических элементов в печени опытных групп крыс по сравнению с контролем

Примечание: А – крысы линии Wistar, Б – крысы линии SHR; ось X (0) – уровень элементов в контрольной группе; *, ** – достоверная разница между опытной группой и контролем (К) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Сравнение двух линий лабораторных животных показало, что как в опытной группе крыс линии Wistar, так и в опытной группе крыс SHR отмечалось снижение важнейших эссенциальных элементов – Fe, Cr, I, Zn и увеличение уровня токсичных элементов в сыворотке крови. В свою очередь в печени отмечалась тенденция к нарастанию практически всех изучаемых химических элементов. Возможно, такая закономерность, связанная с перераспределением химических элементов, объясняется защитным механизмом организма (Pickett-Blakely O. et al., 2018). Отличительной особенностью опытной группы SHR явилось увеличение уровня Ca и снижение Mg и Se, как в сыворотке крови, так и в печени, возможно, это связано с генетическими особенностями линии, так как известно, что данные химические элементы играют важную роль для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы (Shechter M., 2010; Liu X. et al., 2021).

С целью выявления интегративных процессов в печени между химическими элементами и SCD был проведён корреляционный анализ. Выявлены сильные взаимосвязи химических элементов печени и печеночной SCD: для Ca, Co, Cr, Fe, As, Cd, Pb в опытной группе крыс линии Wistar; для Ca, Mg, Fe, I, Se, Mn, As, Cd, Pb в опытной группе крыс линии SHR (табл. 17).

Таблица 17 – Корреляционные связи между уровнем SCD и химическими элементами в печени опытных групп лабораторных животных

Показатели	SCD	
	Wistar (O)	SHR (O)
Макроэлементы		
Ca	-0,85	-0,67
K	0,2	-0,37
Mg	0,28	0,7
Na	-0,48	-0,03

Продолжение таблицы 17

Показатели	SCD	
	Wistar (O)	SHR (O)
P	-0,02	0,16
Эссенциальные элементы		
Co	-0,66	-0,49
Cr	-0,78	-0,6
Fe	0,76	0,79
Cu	0,2	-0,13
I	-0,39	-0,59
Se	-0,5	-0,76
Mn	0,2	0,58
Zn	-0,16	0,23
Токсичные элементы		
As	-0,88	-0,76
Cd	-0,86	-0,87
Pb	-0,85	-0,85
Примечание: выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$).		

Вне зависимости от линии лабораторных животных, и, следовательно, от генетической предрасположенности организма к ССЗ выявлена взаимосвязь между уровнем Ca, Cr, Fe, Se, As, Cd, Pb и SCD. Установленные взаимосвязи указывают на важную роль химических элементов в функционировании печеночной SCD.

Корреляционный анализ между химическими элементами и показателями углеводного/липидного обменов и ферментами АОС в сыворотке крови выявил следующие закономерности (табл. 18). Как видно из представленных данных, изученные биохимические показатели, независимо от линии животных, наиболее сильно взаимосвязаны с содержанием Ca, Cr, Fe, I, Zn, Se и Cd.

Таблица 18 – Взаимосвязь содержания химических элементов, показателей углеводного/липидного обмена и ферментов АОС в крови лабораторных животных опытных групп

Показатели	Г	Х	ЛПВП	ТГ	ГП	СОД	Кат
Крысы линии Wistar							
Ca	-0,78	-0,864	0,78	-0,694	0,818	0,499	0,85
K	-0,704	-0,743	0,68	-0,573	0,811	0,483	0,923
Mg	0,063	-0,025	0,035	0,084	0,133	-0,063	0,49
Na	-0,487	-0,469	0,389	-0,336	0,664	0,147	0,86
P	-0,554	-0,437	0,346	-0,127	0,331	0,289	0,338
Co	0,361	0,004	-0,242	0,224	-0,196	0,042	0,049
Cr	-0,872	-0,816	0,669	-0,629	0,874	0,406	0,888
Fe	-0,825	-0,749	0,765	-0,795	0,841	0,448	0,841
Cu	0,063	-0,007	0	0,296	-0,155	-0,282	-0,162
I	-0,835	-0,789	0,795	-0,858	0,781	0,459	0,694
Se	-0,662	-0,518	0,413	-0,594	0,594	0,336	0,336
Mn	0,233	-0,007	-0,3	0,183	-0,028	-0,085	-0,19
Zn	-0,832	-0,772	0,644	-0,666	0,904	0,378	0,911
As	0,486	0,394	-0,363	0,372	-0,287	-0,131	-0,212
Cd	0,747	0,703	-0,629	0,665	-0,818	-0,329	-0,731
Pb	0,132	0,299	-0,369	0,389	-0,221	-0,407	-0,172
Крысы линии SHR							
Ca	0,779	0,467	-0,784	0,74	-0,358	-0,464	-0,464
K	-0,242	-0,357	0,035	-0,042	0,413	-0,14	-0,021
Mg	-0,574	-0,361	0,722	-0,536	0,364	0,529	0,445
Na	0,751	0,552	-0,611	0,622	-0,294	-0,406	-0,399
P	0,271	0,151	-0,781	0,309	-0,2	-0,53	-0,239
Co	-0,259	-0,161	0,467	-0,51	0,077	0,462	0,224
Cr	-0,795	-0,595	0,763	-0,732	0,546	0,746	0,578
Fe	-0,816	-0,839	0,628	-0,72	0,825	0,657	0,832
Cu	0,097	0,211	0,023	-0,285	-0,148	-0,081	-0,214
I	-0,825	-0,905	0,7	-0,77	0,82	0,682	0,746
Se	-0,757	-0,734	0,66	-0,503	0,825	0,785	0,867
Mn	0,703	0,547	-0,627	0,393	-0,477	-0,551	-0,477
Zn	-0,798	-0,67	0,701	-0,814	0,714	0,579	0,718
As	0,446	0,593	-0,218	0,168	-0,404	-0,218	-0,526
Cd	0,789	0,705	-0,725	0,7	-0,786	-0,716	-0,719
Pb	0,146	0,133	-0,072	0,175	-0,214	0,067	-0,295
Примечание: выделены наиболее высокие коэффициенты корреляции ($r > 0,7$; $p \leq 0,05$); Г – глюкоза, Х – холестерин, Кат – каталаза.							

Для контрольных групп также характерны выявленные взаимосвязи, однако их сила не столь выражена.

Выявленные взаимосвязи подтверждают роль данных химических элементов в работе ферментов АОС и регуляции углеводного и липидного обменов (Panchal S.K. et al., 2011; Shi Y. et al., 2020). Так, например, известно, что цинк является мощным антиоксидантом. Хотя данный химический элемент не взаимодействует непосредственно с активными формами кислорода, он оказывает антиоксидантный эффект благодаря следующим непрямым механизмам: активация металлотионеинов, регуляция уровня супероксиддисмутазы, защита от окисления сульфгидрильных групп и т.д. (Baltaci A.K., et al., 2018). Цинк участвует в секреции глюкагона, процессах активации пищеварительных ферментов, в секреции инсулина, в связи с этим нарушение метаболизма цинка в организме ухудшает многие процессы, включая гликемический контроль (Li Z. et al., 2019). Известна роль селена в структуре ГП, а железо в свою очередь является кофактором фермента каталазы (Avery J.C., Hoffmann P.R., 2018; Galaris D. et al., 2019). Большое количество современной литературы указывает на то, что недостаточность магния в организме связана с развитием и осложнениями СД2. Немаловажную роль в углеводном обмене играет хром. В исследованиях дефицит хрома связывают с гипергликемией, увеличением резистентности к инсулину и дислипидемией (Kranz R.G. et al., 2009). При СД2 в сочетании с ожирением этот дефицит можно наблюдать у людей, употребляющих чрезмерное количество быстроусвояемых углеводов (Maret W, 2019). Помимо этого, хром участвует в механизмах формирования чувства насыщения, следовательно – в контроле за потреблением пищи (Реутина С.В., 2009). Предполагают, что токсичные химические элементы отрицательно влияют на физиопатологию жировой ткани через несколько механизмов, тем самым способствуя повышению резистентности к инсулину и увеличивая риск развития инсулиннезависимого сахарного диабета (Tinkov A.A. et al., 2017).

3.5.2 Оценка химических форм цинка и меди в сыворотке крови

Анализ химических форм элементов является современным подходом в изучении элементного статуса организма. Данный вид анализа обеспечивает информацию, необходимую для описания эффектов химических форм элементов, которая недоступна при определении валового содержания элементов.

Установленное в ходе исследования снижение уровня цинка в сыворотке крови у животных опытных групп является предполагаемым фактором риска развития ожирения и СД2 (Fukunaka A., Fujitani Y., 2018). В связи с этим были изучены химические формы цинка в сыворотке крови.

Было выявлено четыре цинксодержащих фракций: α 2-макроглобулин (Zn- α 2M), альбумин (Zn-A), аминокислотные комплексы (Zn-АМК) и низкомолекулярные формы цинка (Zn-НМ). На рисунке 19 представлены результаты анализа процентного распределения цинка по фракциям на фоне воздействия ВКД в опытной группе Wistar.

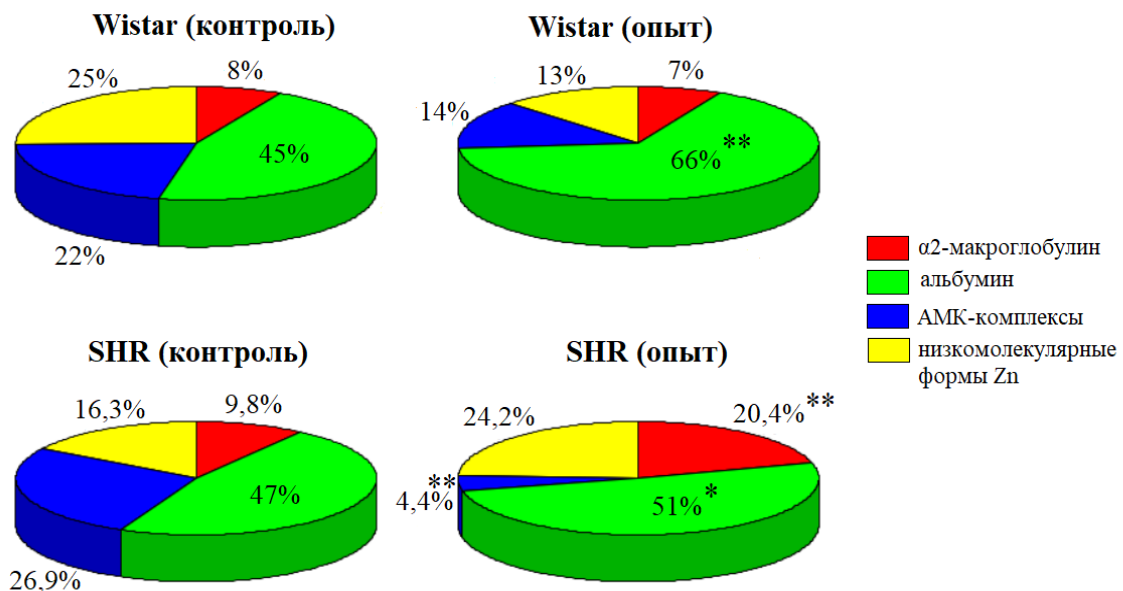


Рисунок 19 – Процентное распределение цинка по фракциям в сыворотке крови на фоне ВКД

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными и контрольными группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Процентное соотношение фракций в контрольных группах обеих линий крыс было практически одинаковым и не имело статистически значимых различий. В опытной группе Wistar относительно контрольной группы происходило процентное увеличение Zn-A с 45 % до 66 % ($p \leq 0,01$) на фоне снижения Zn-AMK и Zn-НМ, уровень Zn- α 2M не претерпел значительных изменений. В опытной группе SHR отмечалось увеличение уровня альбуминовой фракции с 47 % до 51 % ($p \leq 0,05$), α 2-M с 9,8 % до 20,4 % ($p \leq 0,01$) и Zn-НМ на фоне снижения Zn-AMK с 26,9 % до 4,4 % ($p \leq 0,01$).

Изучение комплексообразования цинка имеет важное значение, поскольку цинк не может свободно пересекать клеточные мембраны и имеет ряд специальных переносчиков (Cousins R.J. et al., 2006). В проведенном нами исследовании было установлено снижение общего уровня цинка в крови и его повышение в тканях печени у лабораторных крыс. Исследования, проведенные К.Т. Smith с соавторами, показали, что альбумин отвечает за транспорт Zn^{2+} в печень, что возможно объясняет зафиксированное в данном исследовании изменение соотношения цинка при ВКД. Установленные сдвиги в распределении цинка по различным фракциям могут оказать влияние на потребление данного элемента эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, вызовет цепную реакцию, изменяя активность клеточных процессов, оказав существенное воздействие на ряд биохимических и физиологических показателей (Шейбак В.М., 2015).

Таким образом, выявленные достоверные изменения распределения цинка по отдельным формам в сыворотке крови свидетельствуют об изменении его метаболизма на фоне ВКД, при этом наибольшие фракционные сдвиги фиксировались у крыс SHR.

Важно отметить тот факт, что изменение видообразования химических элементов в опытных группах происходило не только в случае, когда их концентрация выраженно отличалась от значений контрольной группы; данное утверждение продемонстрировано на видообразовании меди. Во многих современных исследованиях отмечают увеличение концентрации

уровня меди при СД2 и ожирении (Lowe J. et al., 2017; Lian S. et al., 2021), в нашем исследовании общая концентрация меди в сыворотке крови у животных опытных групп не претерпела значительных изменений ни в сыворотке крови, ни в печени относительно контрольных групп. Однако, произошло изменение соотношения медных фракций в сыворотке крови на фоне ВКД (рис. 20).

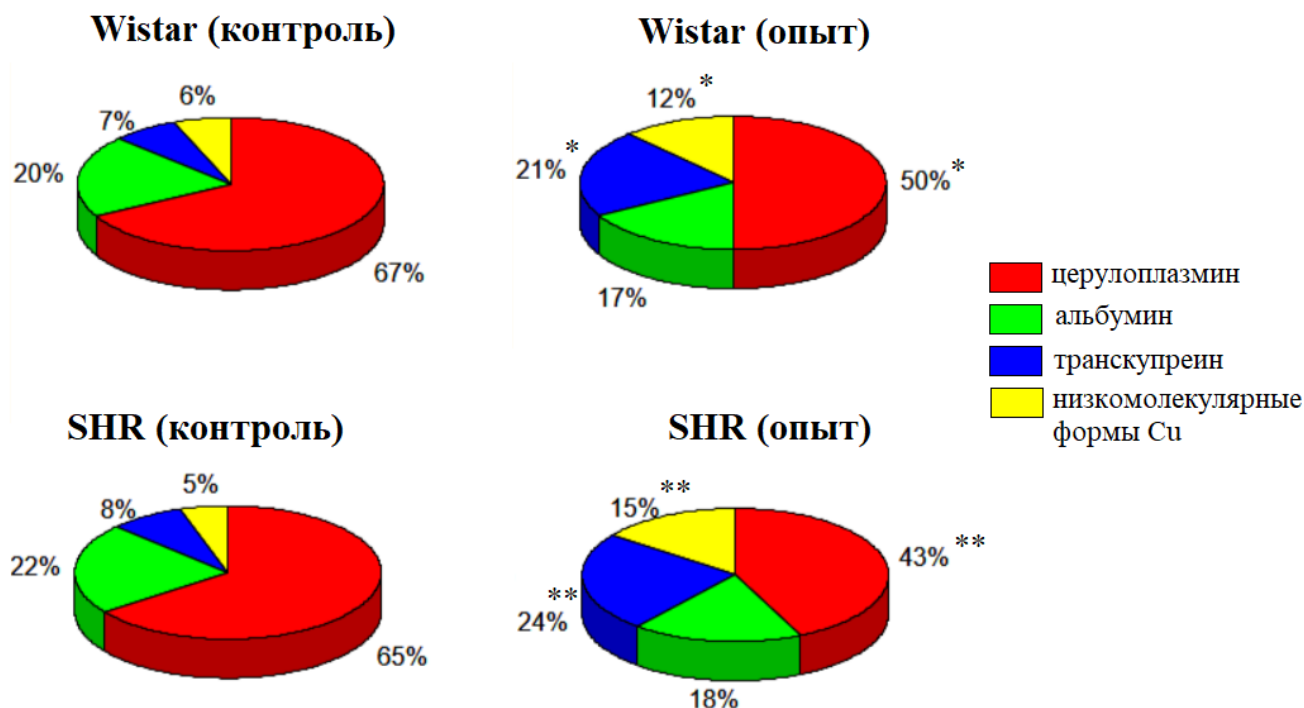


Рисунок 20 – Процентное распределение меди по фракциям в сыворотке крови на фоне ВКД

Примечание: *, ** – достоверная разница между опытными и контрольными группами при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$.

Было выявлено четыре медьсодержащих фракций: транскупреин (Cu-T), церулоплазмин (Cu-Ц), альбумин (Cu-A) и низкомолекулярные формы Cu (Cu-НМ).

В опытной группе Wistar относительно контрольных значений выявлено увеличение уровня Cu-T с 7 % до 21 %, Cu-НМ с 6 % до 12 % на фоне снижения Cu-Ц с 67 % до 50 % и Cu-A с 20 % до 17 %. Аналогичная картина наблюдалась и в опытной группе SHR, выявлено увеличение уровня

Cu-T с 8 % до 24 %, Cu-НМ с 5 % до 15 % на фоне снижения Cu-Ц с 65 % до 43 % и Cu-A с 22 % до 18 %. Снижение церулоплазминовой фракции меди может свидетельствовать о повышении пула свободной каталитически активной меди, обладающей выраженными прооксидантными и провоспалительными свойствами (Skalnaya M.G. et al., 2017). Оценка медных фракций в сыворотке крови позволила выявить наличие нарушений метаболизма данного металла при ВКД на этапе, предшествующем достоверным изменениям общей концентрации в сыворотке крови.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование показало, что ВКД способствует нарушению минерального обмена в организме. Установлено изменение общей концентрации химических элементов в биосубстратах и химических форм цинка и меди в сыворотке крови. Полученные данные позволяют предположить, что выявленный дисбаланс химических элементов может служить одним из пусковых механизмов дизрегуляции физиологических функций живых организмов. Выявленные нарушения метаболизма могут быть прямой причиной развития функциональных изменений, ответственных за возникновение нарушений углеводного и липидного обменов, и ассоциированных с ним заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поддержание элементного гомеостаза является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма. Макро- и микроэлементы абсолютно необходимы для нормального протекания обмена веществ, роста и развития, защиты от вредного воздействия окружающей среды, снижения риска различных заболеваний, надежной деятельности органов и систем, т.е. обеспечения всех жизненных функций. Поэтому выявление отклонений в минеральном обмене, происходящие под влиянием различных факторов, является перспективным направлением науки о жизни.

Известно, что поступление в организм химических веществ происходит преимущественно алиментарным путем, поэтому существенная роль в профилактике неадекватной обеспеченности макро- и микроэлементами отводится сбалансированному питанию (Драпкина О.М. и др., 2021; Carone K., Sentongo T., 2019). Анализ фактического питания населения России свидетельствуют о явной несбалансированности питания, выражающейся в избыточном потреблении животных жиров, простых углеводов, продуктов с большим содержанием холестерина, недостаточном потреблении овощей и фруктов (Литвинова О.С., 2016). Подобные тенденции в питании являются факторами риска нарушения механизмов адаптации (Мартинчик А.Н. и др., 2017). По современным оценкам, питание населения развитых стран характеризуются беспрецедентно высоким уровнем потребления высококалорийной пищи (Speakman J.R., 2013; Батурин А.К. и др., 2020). Вместе с тем, эпидемиологические исследования последних лет указывают на широкое распространение дефицитов микронутриентов – химических элементов (Коденцова В.М. и др., 2017).

В этой связи, в ходе проведенного нами исследования, был решен ряд задач по оценке состояния организма и минерального обмена у лабораторных животных на фоне высококалорийной диеты.

При проведении исследования были соблюдены необходимые требования по точности измерений и чистоте исследования. Исследования, касающиеся определения элементного состава биосубстратов организма, биохимических параметров проводились в аккредитованных лабораториях АНО «Центр биотической медицины» г. Москва (регистрационный номер лицензии Л041-01137-77/00324496), ООО «Микронутриенты» г. Москва (регистрационный номер лицензии Л041-01137-77/00370156) и в Испытательном центре ЦКП БСТ РАН г. Оренбург (заключение № 2032). Для экспериментальных исследований были использованы линейные лабораторные животные (крысы линии Wistar и крысы линии SHR) полученные из аккредитованного питомника НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН. Методика формирования групп сравнения, размер выборки и статистическая обработка данных (Excel 2010 и STATISTICA 10 с применением непараметрического метода анализа) соответствовали поставленным задачам.

В основу разработанной экспериментальной модели ВКД легли современные статистические данные о состоянии фактического питания населения. В соответствии с данными Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, средняя суточная потребность в энергии составляет около 2000 ккал: 2200 ккал для мужчин и 1800 ккал для женщин. По данным Росстата средняя энергетическая ценность питания жителя РФ составляет 2651 килокалорий в сутки, а в некоторых регионах данный показатель достигает 3988 ккал! Наиболее характерными тенденциями, приводящими к увеличению калорийности питания, являются увеличение потребления продуктов животного происхождения, насыщенных жиров и гидрогенизированных растительных масел, содержащих трансжирные кислоты (Cordain L. et al., 2005). Жирнокислотный состав рациона играет решающую роль в регуляции метаболического фенотипа. Насыщенные жирные кислоты в большей степени вызывают ожирение и приводят к более значительным метаболическим изменениям, чем ненасыщенные жирные

кислоты (мононенасыщенные жирные кислоты и полиненасыщенные жирные кислоты) (Hammad S.S., Jones P.J., 2017). Также растёт потребление рафинированных углеводов, особенно фруктозы, которая достаточно часто используется в производстве, как подсластитель продуктов питания и напитков (Herman M.A., Birnbaum M.J., 2021). Потребление фруктозы с 1986 года выросло в среднем на 16 % и продолжает увеличиваться. Данное обстоятельство связывают с увеличением распространенности ожирения среди населения (Mamikutty N. et al., 2014). Причина большего вреда фруктозы в сравнении с глюкозой заключается в различии их метаболизма. Посредством нескольких механизмов фруктоза способствует увеличению количества жира в организме и препятствует его сжиганию для получения энергии (de Castro U.G.M. et al., 2013).

В связи с этим для создания комбинированной ВКД к общему рациону крыс добавляли свиное сало, кокосовое и подсолнечное масла, в качестве питья использовали 10 % раствор фруктозы. С целью снижения стрессовой реакции организма применялось ступенчатое увеличение калорийности питания.

Согласно выбранной методике, оценка функционального состояния лабораторных животных проводилась на разных уровнях от целостного организма до элементного. Оценка внешних признаков и общего состояния животных по методике К.В. Шельгина не выявила различий между контрольными и опытными группами на всем протяжении эксперимента. Сравнение физического развития животных показало, что ступенчатое увеличение калорийности питания привело к значительному увеличению массы тела лабораторных животных. К концу эксперимента превышение массы тела животных опытных групп по сравнению с контролем составляло от 44 до 60 %, что указывает на развитие избыточного веса. В контрольных группах прибавка веса каждые 4 недели эксперимента в среднем составляла 24 г, тогда как в опытной группе Wistar – 60 г, а в опытной группе SHR – 70 г. Полученные нами данные соответствуют современным

экспериментальным работам. Так, например, недавнее исследование, проведенное Y. Nyavor с соавторами продемонстрировало, что кормление лабораторных животных высококалорийной диетой, содержащей в своем составе 45 % жиров в течение 8 недель, вызывало ожирение и резистентность к инсулину (Nyavor Y. et al., 2019).

Анализ литературных данных показывает, что избыточный вес и ожирение лежат в основе большинства случаев патологий углеводного и липидного обменов, являясь маркерами дисфункции жировой ткани (Samson S.L., Garber A.J., 2014; Engin A., 2017). Данное утверждение подтверждает и фиксируемое совпадение распространённости избыточного веса и ожирения с распространённостью метаболического синдрома и инсулиннезависимого сахарного диабета (Saklayen M.G., 2018). В нашем исследовании соответственно массе тела увеличивались ИМТ и соотношение ОЖ/ОГ у опытных лабораторных животных, со значительно более выраженным увеличением в опытной группе крыс линии SHR. В исследовании E.L. Novelli с соавторами изменения ИМТ были связаны с дислипидемическим профилем и окислительным стрессом в сыворотке крови крыс. Таким образом, по ИМТ у лабораторных животных можно судить не только об избыточном весе, но и косвенно о неблагоприятных последствиях ожирения на биохимические показатели крови (Novelli E.L. et al., 2007).

Группой израильских ученых было показано, что нормальный ИМТ и соотношение ОЖ/ОГ позволяет исключить наличие ряда метаболических расстройств (Kobo O. et al., 2019). Таким образом, полученные нами данные показывают, что ВКД на протяжении 12 недель приводит к избыточной массе тела у лабораторных животных и предрасположенности к развитию абдоминального ожирения. Кроме этого, расчет массового коэффициента отдельных органов показал тенденцию к более высоким значениям данного показателя в опытных группах. Однако, достоверные различия фиксировались в опытных группах только по массовому коэффициенту

печени: у крыс линии Wistar отмечалось увеличение данного показателя на 29 %, а в опытной группе крыс линии SHR на 34,7 %.

Наряду с установленными изменениями показателей физического развития выявлено, что ступенчатое увеличение калорийности питания в течение 12 недель, сопровождалось изменениями и в поведении лабораторных животных. Как и в случае с морфометрическими показателями, наибольшие изменения в поведении отмечались в опытной группе лабораторных животных с генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям. Наблюдаемые изменения в поведенческих реакциях крыс опытных групп (тревожность, снижение двигательной и исследовательской активности) согласуются с существующими данными о том, что потребление высококалорийной пищи и развивающееся на этом фоне ожирение приводит к развитию тревожных расстройств и депрессии (Тельнова М.Э. и др., 2012; Fulton S. et al., 2022, Zielinska M. et al., 2022). Это связывают с тем, что высококалорийные продукты питания, употребляемые в избыточных количествах, могут модулировать биомаркеры, связанные с тревожными расстройствами и депрессией, а также с ожирением и СД2. Различные исследовательские группы к таким биомаркерам относят инсулиноподобный фактор роста 1, нейропептид Y, глюкагоноподобный пептид-1. Данные молекулы действуют через биохимическую сигнализацию кишечно-мозговой оси, являющейся комплексной нейрогуморальной связующей системой, необходимой для поддержания метаболического гомеостаза в организме (Lang U.E. et al., 2015).

Представление о состоянии организма можно получить при исследовании крови – динамической, постоянно обновляющейся системы, механизмы регуляции которой действуют в основном по принципу обратной связи. В нашем исследовании показатели гематологического анализа крови опытных лабораторных животных находились в пределах нормальных значений, однако отмечались статистически значимые различия с

контрольными группами: меньшее количество эритроцитов и концентрации гемоглобина на фоне большего количества лейкоцитов и тромбоцитов. Наблюдаемое увеличение может быть обусловлено началом развития воспалительной реакции, которая достаточно часто фиксируется при избыточном весе и ожирении (Raghavan V. et al., 2016).

Для оценки уровня адаптации использовалась методика, предложенная Л.Х. Гаркави с соавторами. Согласно полученным данным, у подавляющего большинства животных контрольных групп наблюдалась реакция тренировки (92 % случаев). В опытных группах такой тип реакции не фиксировался. В опытной группе Wistar 16 % животных характеризовались реакцией стресса, 50 % – реакцией переактивации и 33,4 % – реакцией повышенной активации. В опытной группе SHR 66,5 % животных имели реакцию стресса, а 33,5 % – реакцию переактивации. Согласно данной методике реакция стресса и переактивации рассматривается в качестве неспецифической основы предпатологии и патологии. Полученные результаты подтверждают данные целого ряда авторов, что ВКД является безусловным фактором, влияющим на характер адаптации (Дускаева А.Х., 2020).

Высококалорийная диета с высоким содержанием жиров и фруктозой ожидаемо приводила к изменениям липидного профиля и уровня глюкозы в крови. Полученные в ходе проведения перорального глюкозотолератного теста результаты наглядно демонстрируют нарушение толерантности к глюкозе в опытных группах, что является предиктором диабета и служит фактором риска развития ССЗ (Jagannathan R. et al., 2020). При этом возвращение уровня глюкозы к исходным значениям значительно медленнее происходило в опытной группе крыс линии SHR. Полученные данные могут свидетельствовать о развивающейся на фоне избыточного веса инсулинорезистентности, которая в свою очередь будет усугублять накопление и задержку жира в организме. Наблюдаемые атерогенные сдвиги в липидном профиле крыс опытных групп характеризовались снижением

ЛПВП и повышением уровня холестерина и триглицеридов, что привело к увеличению коэффициента атерогенности, отражающего риск развития поражения сосудов. При этом в опытной группе Wistar коэффициент атерогенности увеличился в 2,4 раза, а в группе SHR практически в 3,5 раза! Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии ВКД на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в группе животных с генетической предрасположенностью. По данным ряда авторов, выявленные в ходе исследования нарушения являются одними из первых типичных признаков метаболического синдрома и могут быть связаны с провоспалительными процессами, которые частично возникают в жировой ткани (Klop B. et al., 2013).

Важным звеном в системе компенсаторно-приспособительных реакций организма являются процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные механизмы защиты (Болотова Н.В. и др., 2006). Баланс между свободными радикалами и антиоксидантами является основополагающим звеном для правильного физиологического функционирования организма (Niki E., 2014; He L. et al., 2017; Knaus U.G., 2021; Saito Y., 2021). Однако, при нарушении условий жизнедеятельности организма происходит срыв антиоксидантной системы защиты с последующей чрезмерной продукцией активных форм кислорода (Jakubczyk K. et al., 2020). В нашем исследовании установлено снижение активности СОД, каталазы и ГП, как в сыворотке крови, так и в печени лабораторных животных обеих опытных групп. Полученные нами данными согласуются с результатами, полученными Noeman S.A. с соавторами, показавшими, что высококалорийная диета приводит к развитию окислительного стресса и истощению ферментов АОС (Noeman S.A. et al., 2011). Кроме того, по данным корреляционного анализа выявлены выраженные интегративные связи активности ферментов АОС с глюкозой, холестерином, триглицеридами и ЛПВП. Характер связи указывает на нарастание атерогенных сдвигов в сыворотке крови при снижении активности данных

ферментов. Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют снижение функциональной способности АОС организма на фоне длительной ВКД, что в дальнейшем может привести к дизадаптационным состояниям. Истощение ферментов АОС на фоне развития окислительного стресса в настоящее время рассматривается, как важнейший патогенетический механизм в развитии ожирения (Prince M.R.U. et al., 2021).

Не меньший интерес в контексте изучения ВКД на организм представляет фермент SCD (Δ^9 -десатураза, EC 1.14.19.1). Данный интерес вызван тем, что SCD является ключевым ферментом в биосинтезе мононенасыщенных жирных кислот в большинстве тканей человека и грызунов, особенно в печени и жировой ткани (Sampath H., Ntambi J.M., 2014). Учитывая многочисленные роли данных жирных кислот, можно ожидать, что вариации уровня и активности SCD будут влиять на ряд физиологических процессов. SCD является ферментом с множеством изоформ, имеющих сходство в белковых последовательностях. В настоящее время у приматов и человека выделено две изоформы фермента (SCD-1 и SCD-5), а у грызунов – четыре (SCD-1-4). Изоформа SCD-1 грызунов является ортологом SCD-1 человека, которые на 85 % гомологичны (Nakamura M.T., Nara T.Y., 2004; Wang J. et al., 2005; Hodson L., Fielding B.A., 2013; Koeberle A. et al., 2016). На сегодняшний день известно, что SCD-1 и SCD-5 экспрессируются в различных тканях организма, но при этом экспрессия SCD-1 наиболее высока в жировой ткани и печени, а SCD-5 наиболее распространена в головном мозге и поджелудочной железе (Wang J et al., 2005). SCD представляет собой микросомальный фермент, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме. Реакции, контролируемые данными ферментами, называются реакциями десатурации, они катализируют стадию ограничения скорости биосинтеза ненасыщенных жирных кислот в клетках человека и животных путем введения цис-двойной связи в Δ^9 -положении. В результате реакции десатурации стеариновой (C18:0) и пальмитиновой (C16:0) насыщенных жирных кислот образуются

олеиновая (C18:1n-9) и пальмитолеиновая (C16:1n-7) кислоты, которые являются основными мононенасыщенными жирными кислотами в жировых депо и мембранных фосфолипидах. Работа SCD важна для поддержания нормальных физиологических процессов (Piccinin E. et al., 2019). Полученные нами данные демонстрируют, что уровень SCD чувствителен к изменениям в питании, в частности при введении в рацион избыточного количества высококалорийной пищи. Большинство метаболических изменений, связанных с нарушениями углеводного и липидного обменов ассоциируют с соотношением мононенасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам (Grundy S.M. et al., 2005). Данное соотношение контролирует структурную целостность и текучесть мембран клеток, тем самым влияя на широкий спектр физиологических функций. Достоверное увеличение уровня печеночной SCD в опытной группе Wistar на 19,3 % и в опытной группе SHR на 21,2 % может быть косвенным свидетельством нарушения соотношения мононенасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам в печени, а также нарушения проницаемости мембран клеток. Согласно результатам исследований ряда авторов, доказана роль SCD при патогенезе многочисленных патологических состояний, включая ожирение, СД2 и ССЗ (Ntambi J.M., Miyazaki M., 2004; Poudyal H., Brown L., 2011; Chow L.S. et al., 2013; Chen C. et al., 2018; Kamal S. et al., 2018). Установленные в нашем исследовании изменения содержания данного фермента ставят высококалорийную диету в один ряд с данными нозологиями. Таким образом, поддержание адекватного уровня мононенасыщенных жирных кислот, посредством регуляции уровня и активности SCD является основополагающим фактором для сохранения состояния здоровья организма.

Известно, что при жировой дистрофии печени жирные кислоты накапливаются в гепатоцитах, что, по мнению многих исследователей, обусловлено нарушением окислительных процессов (Prince M.R.U. et al., 2021). Ряд экспериментальных исследований показывают, что изменение

внутриклеточного метаболизма липидов в печени при жировой дистрофии сопровождается нарушением функционально-структурной целостности клеточных мембран из-за нарушения текучести мембран и изменения их проницаемости (Винницкая Е.В. и др., 2019). Наблюдаемые в нашем исследовании изменения в виде развития мелкокапельной жировой дистрофии у животных опытных групп закономерны на фоне увеличения массового коэффициента печени, снижения активности ферментов АОС и увеличения уровня SCD в печени. SCD оказывает влияние на физиологию мембран клеток (транспорт везикул, соотношение мононенасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам), и, следовательно, определяет текучесть, температуру фазового перехода и, возможно, жесткость мембраны (Koeberle A. et al., 2012; Braig S. et al., 2015). В исследованиях последних лет сообщалось, что ингибирование SCD нарушает целостность мембранных комплексов и передачу сигналов (Lyn R.K. et al., 2014; Tan S.H. et al., 2014). Полученные нами данные не противоречат таковым, представленным в литературных источниках. Так, экспериментальное назначение свиньям диеты с высоким содержанием жиров приводило к нарушениям липидного обмена, накоплению липидов в печени, окислительному стрессу и, как следствие, повышению уровня перекисного окисления липидов, что связывалось с апоптозом гепатоцитов и, по мнению исследователей, соответствовало клиническими симптомам неалкогольной жировой болезни печени человека (Wang P. et al., 2020).

Наиболее выраженный характер гистологических изменений, установленный в опытной группе крыс линии SHR, возможно, связан с тем, что животные данной линии более склонны к развитию дислипидемий и накоплению жира в организме. Полученные нами данные согласуются с работами современных исследователей. Так, например, С.У. Liu с соавторами исследовали развитие метаболических нарушений в ответ на ВКД (45 % ккал из жира), которой кормили лабораторных животных разного возраста (6 и 44 недели) в течение 12 недель. Увеличение веса, повышенные уровни

показателей липидного профиля в сыворотке крови, повышенный НОМА-IR, накопление жира в печени в ответ на ВКД происходили, как у молодых, так и у старых животных. Однако старение усугубляло дислипидемию, резистентность к инсулину и повреждение печени (Liu C.Y. et al., 2016). В другом исследовании, проведенном международной группой учёных, сравнивали молодых (6-8 недель) и старых (54-56 недель) мышей-самцов линии C57BL/6 с использованием ВКД (58 % ккал из жира) в течение 14 недель. Это исследование продемонстрировало, что возраст увеличивает восприимчивость к развитию резистентности к инсулину, но не влияет на существенные изменения уровня глюкозы в крови, липидного профиля и накопления абдоминального жира (Nunes-Souza V. et al., 2016). Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что как молодые, так и старые животные при ВКД имеют сходные метаболические изменения.

Важным условием сохранения адаптационных реакций является гомеостатический потенциал организма, который отражает не только уровень здоровья, но и характеризует процесс его приспособления к изменяющимся факторам среды (Агаджанян Н.А., 2012). Организм остается здоровым, если имеет возможность вовремя и оптимально отвечать на то, или иное воздействие, запуская соответствующую специфике действующего фактора программу реагирования. Пока величина компенсаторно-приспособительные реакции находится в пределах гомеостатических границ, болезни нет, хотя эту ситуацию уже нельзя определить, как полное здоровье. Данное состояние в литературе обозначается как «функциональные нарушения», состояние предболезни или преморбидное состояние (Медведев А.С. и др. 2009). Распознавание неадекватности реализации той или иной функциональной системы организма является основной задачей на пути решения проблемы преморбидных состояний. Существует многочисленные исследования, подтверждающие возможность использования уровня химических элементов в биосубстратах, как донозологических биомаркеров различных патологий. Это связано с тем, что элементный гомеостаз является частью общей

гомеостатической системы организма, нарушение которой отражается на способности организма к адаптации и сопровождается расстройствами обмена веществ (Скальный А.В. и др., 2014; Радыш И.В. и др., 2017).

Для оценки элементного статуса организма животных были выбраны два биосубстрата. Помимо сыворотки крови, классического биосубстрата для оценки состояния организма, был изучен элементный состав печени, являющейся ключевым органом гомеостаза химических элементов (Palladini G. et al., 2020).

На основании полученных данных был сформирован микроэлементный профиль крови и печени лабораторных животных опытных групп (рис. 21). Элементный профиль представлен в виде формул, где в числителе приведены микроэлементы, концентрация которых достоверно повышена по сравнению с контролем, а в знаменателе – элементы, концентрация которых достоверно снижена по сравнению с контрольной группой.

$$Wistar = \frac{\uparrow Pb}{\downarrow Cr, Fe, I, Zn} \qquad SHR = \frac{\uparrow Cd}{\downarrow Cr, Fe, I, Se, Zn}$$

Рисунок 21 – Элементный профиль сыворотки крови животных опытных групп

Как видно из представленных данных, независимо от генетической предрасположенности при ВКД в сыворотке крови наблюдались более низкие значения содержания важнейших эссенциальных микроэлементов – железа, хрома, йода, цинка. В опытной группе крыс линии SHR наблюдался более выраженный дисбаланс микроэлементов за счет более низкого уровня селена и увеличения токсичного кадмия. В опытной группе Wistar также наблюдалась тенденция к снижению селена в сыворотке крови на фоне достоверного увеличения свинца. Подобные изменения, сочетающие повышение содержания токсикантов на фоне снижения содержания

важнейших эссенциальных элементов, свидетельствуют о нарушении механизмов поддержания элементного гомеостаза при длительной ВКД.

В свою очередь в печени отмечалась тенденция к накоплению практически всех изучаемых микроэлементов (рис. 22).

$$Wistar = \frac{\uparrow Co, I, Cr, Fe, Zn, As, Cd, Pb}{-}$$

$$SHR = \frac{\uparrow I, Zn, Cr, Fe, As, Cd, Pb}{\downarrow Se}$$

Рисунок 22 – Элементный профиль ткани печени животных опытных групп

Возможно, такая закономерность связана с адаптационным перераспределением химических элементов внутри организма (Pickett-Blakely O. et al., 2018). Установленное в исследовании накопление железа в тканях печени может являться пусковым моментом для процессов апоптоза, некроза и прогрессирования жирового гепатоза в неалкогольный стеатогепатит, с последующим развитием фиброза печени (Мусина Н.Н. и др., 2023). Недавние исследования показали, что перегрузка железом в печени нарушает процессы глюконеогенеза (Simcox J.A. et al., 2015; Li W. et al., 2019). По данным Н.Н. Мусиной с соавторами тканевая перегрузка железом печени и инсулинорезистентность формируют «порочный круг». Избыток железа, накапливаясь в клетках печени, приводит к гиперинсулинемии, как за счет снижения печеночной экстракции инсулина, так и за счет нарушения инсулинового сигнала (ухудшения чувствительности к инсулину гепатоцитов). Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует отложению железа в печени (Мусина Н.Н. и др., 2023).

Помимо дисбаланса микроэлементов в опытной группе крыс линии SHR зафиксирован дисбаланс важнейших макроэлементов: повышение

уровня кальция и снижение магния, как в сыворотке крови, так и в печени. Данные химические элементы играют решающую роль для нормальной работы сердечно-сосудистой системы. Было показано, что высокий уровень кальция ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых событий. Так, по данным R. Jorde (1999) с соавторами, у мужчин среднего возраста сывороточная концентрация кальция является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости. По данным Z. Song (2019) с соавторами, 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. Ожирение, развивающееся на фоне ВКД, способствуют образованию внекостных кальцинатов (Peralta-Ramírez A. et al., 2014), что согласуется с результатами нашего исследования. Дефицит магния встречается в патогенезе многих метаболических нарушений, а его защитное действие включает ограничение накопления жировой ткани, улучшение метаболизма глюкозы и инсулина, усиление эндотелийзависимой вазодилатации, нормализацию липидного профиля и ослабление воспалительных процессов (Pelczynska M. et al., 2022). Не исключено, что длительный дефицит магния может быть одним из условий для манифестации и развертывания генетически детерминированной программы атеросклероза (Корчина Т.Я. и др., 2016). Помимо фактической констатации элементного состава сыворотки крови была выявлена взаимосвязь химических элементов с биохимическими показателями (рис. 23). Выявленные нами в ходе корреляционного анализа взаимосвязи подтверждают роль данных химических элементов в регуляции углеводного и липидного обменов.

Хром, как известно, 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 (Kooshki F. et al., 2021).

Воспалительный компонент ожирения, приводящий к избыточной продукции гепсидина, считается одним из потенциальных механизмов гипоферремии при ожирении (Bjorklund G. et al., 2021). Гепсидин блокирует работу ферропортина и препятствует выходу железа из макрофагов и гепатоцитов. Формируется так называемый «железодефицитный» фенотип ожирения, который характеризуется сочетанием признаков относительного железодефицита и дисметаболической тканевой перегрузки железом (Berton P.F., Gambero A., 2024).

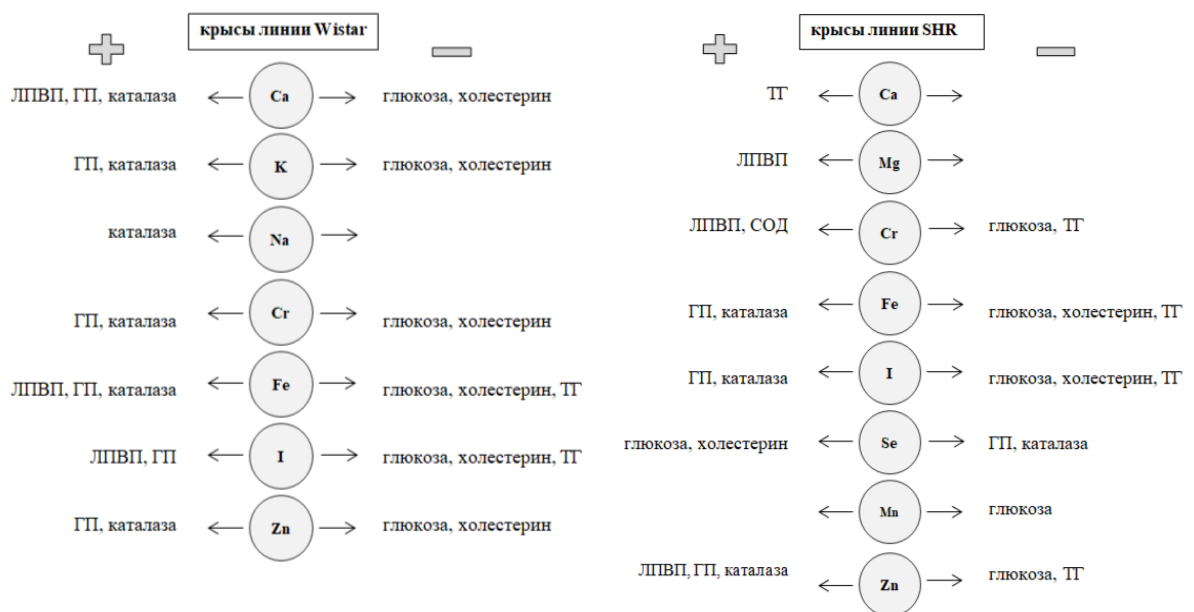


Рисунок 23 – Взаимосвязь содержания химических элементов, показателей углеводного/липидного обмена и ферментов АОС в крови лабораторных животных опытных групп

Примечание: $r \geq 0,7$; $p \leq 0,05$.

Дефицит йода связывают с субклиническими изменениями гомеостаза инсулина и нарушением энергетического обмена в организме (Solovyev N. et al., 2019). Важность селена для организма трудно переоценить. В последние годы обсуждается участие селена в патогенезе сахарного диабета и инсулинорезистентности. Показано снижение содержания селена у больных с сахарным диабетом, вне зависимости от формы заболевания. Уменьшение

концентрации селена приводит к активации процессов перекисного окисления липидов. Обобщенные данные эпидемиологических наблюдений свидетельствуют, что снижение содержания селена в крови ассоциировано с увеличением летальности при инфаркте миокарда и других заболеваниях сердца (Shimada В.К. et al., 2021). В нескольких крупных эпидемиологических исследованиях было высказано предположение о влиянии воздействия токсических микроэлементов (Cd, Pb, As) на частоту развития инсулиннезависимого сахарного диабета и резистентности к инсулину. Токсичные химические элементы отрицательно влияют на физиопатологию жировой ткани (Tinkov А.А. et al., 2017). Например, предполагается, что увеличение концентрации токсичных химических элементов в организме приводит к снижению количества инсулиновых рецепторов (Saba S., 2020). Экспериментальными исследованиями было показано, что хроническая экспозиция кадмием сопровождается развитием инсулинорезистентности в периферических тканях (Vuha А. et al., 2020). Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что нарушение гипоталамо-дофаминергической системы, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение адипогенеза и секреции адипоцитокинов могут служить потенциальными механизмами, лежащими в основе ассоциации таких металлов, как свинец, мышьяк, кадмий и ртуть с ожирением (Hou Y. et al., 2013; Tinkov А.А. et al., 2015; Tinkov А.А. et al., 2017).

Корреляционный анализ выявил большое количество взаимосвязей элементов с показателями антиоксидантной защиты организма. Наши данные согласуются с выводами, представленными J. Lowe с соавторами (2017) и подтверждают важную роль селена, железа и цинка в реакции организма на окислительный стресс. И это не удивительно, так как данные элементы являются компонентами ферментов АОС (Wolonciej M. et al., 2016; Kielczykowska M. et al., 2018). Селен, как селеноцистеин, является компонентом активного центра глутатионпероксидазы, основной функцией которой является нейтрализация перекиси водорода и гидропероксидов

липидов (Wang N. et al., 2017). Цинк входит в группу ферментов супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD), которая катализируют дисмутацию супероксиданиона в перекись водорода и кислород (Bonaccorsi M. et al., 2020). Неотъемлемым компонентом каталазы являются ионы железа (Wolonciej M. et al., 2016).

Выявленная в ходе нашего исследования взаимосвязь содержания железа и селена в печени с печеночной SCD указывает на их важную роль в регуляции работы данного фермента, что подтверждается другими исследованиями (Miyata M. et al., 2020; Shen J. et al., 2020). SCD является железосодержащим ферментом и для реакции десатурации требуется молекулярный кислород, который активируется железом, а также цитохром b5, который восстанавливает железо (Bai Y. et al., 2015). В 2020 году группой японских ученых было показано, что пищевая добавка селена в эксперименте с лабораторными мышами снижала экспрессию генов связанных с окислительным стрессом через глутатионпероксидазу и синтезом жирных кислот через SCD, оказывая положительное воздействие на стеатоз печени (Miyata M. et al., 2020). Обнаруженная в нашем исследовании взаимосвязь печеночной SCD с другими химическими элементами (Ca, Co, Cr, I, Mn) показывает перспективность дальнейших исследований в этой области.

Развитие методов аналитической химии привело к пониманию того, что общая концентрация химических элементов не может предоставить полную информацию об их метаболизме, биодоступности и возможном токсическом воздействии на экологические системы и живые организмы. Только знание химической формы элемента может предоставить информацию о возможных химических и биохимических процессах и, таким образом, привести к большему пониманию токсичности или эссенциальности элемента. По этой причине определение химической формы элементов имеет большое прикладное значение (Michalke V., 2003; Marcinkowska M., Baralkiewicz D., 2016). Для решения данной задачи нами применялась аналитическая процедура анализа химических форм (speciation analysis),

представляющая собой определение одной или более химической формы, в виде которых элемент присутствует в образце (Templeton D.M. et al., 2000; Michalke B., 2003). Представленные немногочисленные работы показывают высокий потенциал применения данного вида анализа в лабораторной диагностике нарушений обмена элементов в организме.

Установленный в ходе исследования дефицит цинка в сыворотке крови у животных является предполагаемым фактором риска развития ожирения и диабета (Fukunaka A., Fujitani Y., 2018). В исследованиях более низкий уровень цинка в крови, наблюдаемый при остром инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности, положительно коррелирует с высокими концентрациями свободных жирных кислот. Известно, что сывороточные уровни цинка резко снижаются в течение нескольких часов, а наименьшие значения регистрируются через 2-3 дня после инфаркта, после чего медленно возвращаются к нормальным значениям. Следовательно, гипоцинкемию можно рассматривать не только как показатель обеспеченности цинком, но и как биомаркер нарушений липидного обмена (Gomez E. et al., 2000; Foster M., Samman S., 2010; Шейбак В.М., 2015). Изучение комплексообразования цинка имеет важное значение, поскольку цинк не может свободно пересекать клеточные мембраны и имеет ряд специальных переносчиков (Cousins R.J. et al., 2006). Различные формы данного микроэлемента вовлечены в разнообразные процессы, включая транспорт Zn^{2+} в печень и другие органы; участие в процессах цитотоксичности и воспаления, дезактивации свободных радикалов и т.д. (Piatek K. et al., 2009). Предполагается, что ионы цинка, подобно ионам кальция, регулирует различные клеточные сигнальные пути и многие биологические функции (Hara T. et al., 2017). Установлено, что ВКД на протяжении 12 недель приводила к снижению общего уровня цинка в крови и его повышению в печени у лабораторных крыс. Выявленные изменения валового содержания цинка в организме происходили при следующих фракционных сдвигах в сыворотке крови: в опытной группе Wistar

относительно контрольной группы происходило процентное увеличение альбуминовой фракции; в опытной группе SHR отмечалось увеличение уровня альбуминовой и α_2 -макроглобулиновой фракции на фоне снижения АМК-комплексов и низкомолекулярных форм цинка.

Предполагают, что жирные кислоты, поступающие с пищей, способны модулировать сродство альбумина в отношении Zn^{2+} (Шейбак В.М., 2015). В исследовании на перфузированном кишечнике крысы было обнаружено, что альбумин осуществляет транспорт абсорбированного цинка в печень (Smith K.T. et al., 1979). Установленные нами сдвиги в распределении цинка по различным фракциям могут оказать влияние на потребление данного элемента эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, вызовет цепную реакцию, изменяя активность клеточных процессов, оказав существенное воздействие на ряд биохимических и физиологических показателей.

Важно отметить тот факт, что изменение видообразования химических элементов в опытных группах происходило не только в случае, когда их концентрация выраженно отличалась от значений контрольной группы. Данное утверждение продемонстрировано на видообразовании меди. Во многих современных исследованиях отмечают увеличение концентрации уровня меди при сахарном диабете 2 типа и ожирении (Lowe J. et al., 2017; Lian S. et al., 2021). В нашем исследовании концентрация меди у животных опытных групп не претерпела значительных изменений ни в сыворотке крови, ни в печени. Однако, на фоне ВКД произошло изменение соотношения медных фракций. В сыворотке крови было выявлено четыре медьсодержащих фракций: транскупреин, церулоплазмин, альбумин и низкомолекулярные формы меди. В обеих опытных группах выявлена тенденция к увеличению уровня транскупреина и низкомолекулярных форм меди на фоне снижения церулоплазмينا и альбумина. Снижение церулоплазминовой фракции меди может свидетельствовать о повышении пула свободной каталитически активной меди, обладающей выраженными прооксидантными и провоспалительными свойствами (Skalnaya M.G. et al.,

2017). При низком уровне церулоплазмина мобилизация железа в трансферрин может быть нарушена, и железо накапливается в тканях, как это наблюдалось у животных в нашем исследовании (Harris E.D. et al., 2003). По данным J.Y. Uriu-Adams и C.L. Keen (2005) многие клинические признаки генетического, диетического или приобретенного дефицита меди можно объяснить снижением активности медь-зависимых ферментов, таких как лизилоксидаза (сшивание белков внеклеточного матрикса), цитохром-С оксидаза (выработка энергии), тирозиназа, дофамин- β -гидроксилаза, церулоплазмин (ферроксидазная активность) и Cu-Zn-супероксиддисмутаза, что частично согласуется с результатами нашего исследования. Оценка медных фракций в сыворотке крови позволила выявить наличия нарушений метаболизма данного металла при воздействии ВКД на этапе, предшествующем достоверным изменениям общей концентрации в сыворотке крови.

Подводя итог проведенному исследованию и сравнивая изученные показатели у животных с наличием и отсутствием генетической предрасположенности к ССЗ, можно констатировать их практически абсолютную идентичность. Однако выраженность изменений при ВКД более значительна у животных с генетической предрасположенности к ССЗ. Несмотря на то, что генетические факторы вносят значительный вклад в развитие патологий обмена веществ, результаты, полученные в группе крыс линии Wistar, подтверждают, что избыточное поступление калорий является одной из наиболее значительных причин нарушения минерального, углеводного и липидного обменов, что согласуется с данными современных исследователей (Stahel P. et al., 2018).

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование показало, что ВКД способствует нарушению минерального обмена в организме. Полученные данные позволяют предположить, что выявленный дисбаланс химических элементов может служить одним из пусковых механизмов дисрегуляции физиологических функций живых организмов.

Выявленные нарушения метаболизма могут быть прямой причиной развития функциональных нарушений, ответственных за возникновение отклонений углеводного и липидного обменов, и ассоциированных с ним заболеваний (рис. 24).

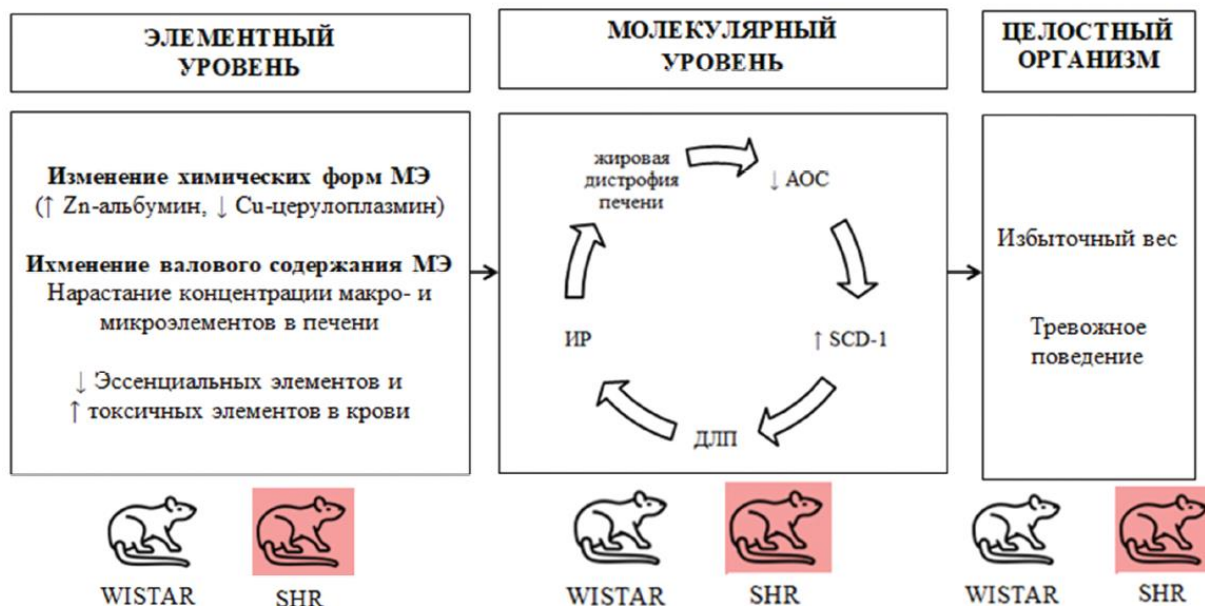


Рисунок 24 – Эффекты ВКД на организм крыс линии Wistar и линии SHR

Примечание: ↑ - повышение; ↓ - снижение изучаемого показателя; красный цвет – большая выраженность изменений, ДЛП – дислипидемия, ИР – инсулинорезистентность.

ВЫВОДЫ

1. Ступенчатое увеличение калорийности питания с введением в рацион избыточного количества жиров и фруктозы на протяжении 12 недель приводит к повышению массы тела (на 44 % у крыс линии Wistar и на 60 % у крыс линии SHR), увеличению массового коэффициента печени (на 29 % у крыс линии Wistar и 34,7 % у крыс линии SHR) и массы отдельных органов; провоцирует развитие тревожного состояния у животных, снижение двигательной и исследовательской активности; напряжению адаптационных реакций (в опытной группе Wistar 16 % животных характеризовались реакцией стресса, 50 % – реакцией переактивации и 33,4 % – реакцией повышенной активации; в опытной группе SHR 66,5 % животных имели реакцию стресса, а 33,5 % – реакцию переактивации), развитию нарушений углеводного и липидного обменов (повышение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов и снижение ЛПВП).

2. Ступенчатое увеличение калорийности диеты приводит к истощению ферментов антиоксидантной системы, о чем свидетельствует статистически значимое снижение активности глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы, как в сыворотке крови, так и в печени. Достоверное увеличение уровня печёночной стеарил-коэнзим-а-десатуразы в опытной группе Wistar на 19,3 %, в опытной группе SHR на 21,2 % может быть косвенным свидетельством нарушения проницаемости мембран клеток и развитием мелкокапельной жировой дистрофии печени.

3. Высококалорийная диета приводит к нарушению минерального обмена: независимо от генетических особенностей в сыворотке крови статистически значимо снижается уровень железа, хрома, йода, цинка, калия на фоне увеличения пула кальция, хрома, железа, йода, цинка, мышьяка, свинца и кадмия в печени. У крыс линии SHR нарушения элементного статуса также проявляются снижением в сыворотке крови уровня магния ($p \leq$

0,05), селена ($p \leq 0,05$) и повышением кадмия ($p \leq 0,01$), наряду с увеличением пула калия ($p \leq 0,01$) и снижением магния ($p \leq 0,01$), селена ($p \leq 0,05$) в печени.

4. Высококалорийная диета сопровождалась изменениями металло-лигандных фракций цинка и меди в сыворотке крови: в опытной группе Wistar фиксировалось процентное увеличение Zn-альбуминовой фракции с 45 до 66 %; в опытной группе SHR - увеличение уровня Zn-альбуминовой фракции с 47 до 51 %, Zn- α 2-макроглобулина с 9,8 до 20,4 % на фоне снижения аминокислотных комплексов цинка с 26,9 до 4,4 %; установлено достоверное снижения церулоплазминовой фракции меди в обеих опытных группах, с 67 до 50 % у крыс линии Wistar, с 65 до 43 % у крыс линии SHR.

5. Корреляционный анализ продемонстрировал, что показатели углеводного/липидного обменов и ферменты антиоксидантной системы сыворотки крови при ВКД наиболее сильно взаимосвязаны с содержанием кальция, хрома, железа, йода, цинка, селена и кадмия ($r > 0,7$; $p \leq 0,05$). Уровень печеночной стеарил-коэнзим-а-десатуразы при ВКД взаимосвязан с уровнем кальция, хрома, железа, селена, мышьяка, кадмия и свинца в печени ($r > 0,5$; $p \leq 0,05$) вне зависимости от генетических особенностей животных.

6. Сравнение морфофункциональных показателей и элементного гомеостаза у животных с наличием (крысы линии Wistar) и отсутствием генетической предрасположенности к ССЗ (крысы линии SHR) показывает их идентичность, однако выраженность изменений при ВКД более значительна при генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям: увеличение темпов набора веса на 7,4 %; увеличение уровня холестерина на 30,2 %, триглицеридов на 25 %; в сыворотке крови наблюдалось большее содержание кальция на 9,7 % на фоне меньших значений железа на 23,1 %, хрома на 25,7 %, и йода на 34,7 %, отмечалось достоверное снижение концентрации селена и магния.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе диссертационного исследования данные позволяют рекомендовать включение исследований уровня Fe, Cr, I, Zn и тяжелых металлов в крови для диагностики и профилактики развития нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов с избытком массы тела. Для пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями сердца в анамнезе также рекомендуется исследовать уровень Ca, Mg и Se.

2. Выявленные в ходе исследования изменения металло-лигандных фракций цинка и меди свидетельствует о высоком потенциале оценки форм химических элементов в сыворотке крови, что позволит прогнозировать и проводить коррекцию обмена химических элементов значительно раньше изменения их валовой сывороточной концентрации и развития клинических проявлений дисэлементозов.

3. Предложенная и апробированная высококалорийная диета позволяет моделировать нарушения метаболизма, что показывает эффективность ее дальнейшего использования в исследованиях по изучению ранних нарушений углеводного и липидного обмена на лабораторных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аблаев, Н.Р. Молекулярные механизмы развития сахарного диабета при дефиците витамина Д и хрома (обзор современной литературы) / Н.Р. Аблаев, Д.Ж. Батырбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 186-197.
2. Авцын, А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш и др. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Агаджанян, Н. А. Адаптация и экология человека: роль микроэлементов / Н. А. Агаджанян, А. Е. Северин // Материалы II российской школы «Геохимическая экология и биогеохимическое районирование биосферы». – 1999. – С. 168-169.
4. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 576 с.
5. Агаджанян, Н.А. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции: монография / Н.А. Агаджанян, С.В. Нотова. – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2009. – 274 с.
6. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
7. Бабенко, Г.А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. – Киев: Здоров'я, 1965. – 183 с.
8. Батурин, А.К. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий / А.К. Батурин, А.Н. Мартинчик, А.О. Камбаров // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 60-70.
9. Бахтина, Г.Г. Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита / Г.Г. Бахтина, О.А. Ленько, С.Е. Суханова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 4. – С. 82-89.

10. Беляков, В.И. Лабораторные крысы: содержание, разведение, кормление и использование в биомедицинских исследованиях / В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина. – Самара: Изд-во «Самарский университет». – 2008. – 40 с.

11. Богомолов, А.Ф. Методические рекомендации по курсу экспериментальной физиологии для студентов биологического отделения биолого-химического факультета / А.Ф. Богомолов и др. – Иваново: Изд-во Ивановского государственного университета, 2005. – 43 с.

12. Болотова, Н.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, Н.Б. Захарова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – Т. 85. – № 4. – С. 11-14.

13. Викторова, И.А. Нерациональное питание в ассоциации с абдоминальным ожирением как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования ЭССЕ-РФ2 в Омском регионе / И.А. Викторова, М.В. Моисеева, В.Л. Стасенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 243-251.

14. Винницкая, Е.В. Применение современных методов оценки фиброза и стеатоза в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений / Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, В.А. Кейян и др. – М.: 2019. – 44 с.

15. Войнар, А.О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / А. И. Войнар. – М.: Высш. школа, 1960. – 544 с.

16. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1979. – 126 с.

17. Гизингер, О.А. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории / О.А. Гизингер, Т.А. Силкина, М.В. Пешикова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2019. – № 1. – С. 52-57.

18. Глотова, И.А. Селендефицитные состояния населения и способы их алиментарной коррекции / И.А. Глотова, Н.А. Галочкина, Е.Е. Курчаева // Пищевая промышленность. – 2013. – №. 12. – С. 74-77.

19. Голубкина, Н.А. Селен в экологии и медицине / Н.А. Голубкина, А.В. Скальный, Я.А. Соколов, Л.Ф. Щелкунов. – М.: КМК, 2002. – 134 с.

20. Горбачев, А.Л. Йодный дефицит как медико-социальная проблема (обзор литературы) / А.Л. Горбачев // Северо-восточный научный журнал. – 2013. – № 1. – С. 32-37.

21. Горлов, И.Ф. Оценка миграции тяжелых металлов в пищевой цепи «Вода – почва – корма – молоко» / И.Ф. Горлов, Н.И. Мосолова, Е.Ю. Злобина // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование. – 2012. – № 3. – С. 101-104.

22. ГОСТ Р 53434-2009. «Принципы надлежащей лабораторной практики». – Москва: Стандартинформ, 2010. – 28 с.

23. Гресь, Н.А. Информативность спектроскопии волос при изучении микроэлементных нарушений в организме человека / Н.А. Гресь, Т.М. Юрага, А.Г. Романюк и др. // Медицинские новости. – 2013. – № 4 (223). – С. 77-80.

24. Дедов, И.И. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы / И. И. Дедов, Н. М. Платонова, Е. А. Трошина и др. // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – № 3. – С. 16-20.

25. Дейнека, Н.И. О логике эндокринной системы человека / Н.И. Дейнека // Интеллектуальные системы. Теория и приложения. – 2015. – Т. 19. – № 4. – Р. 5-36.

26. Драпкина, О.М. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации / О. М. Драпкина, Н. С. Карамнова, А.В.

Концевая и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 2952.

27. Драпкина, О.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 5-232.

28. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – Санкт-Петербург: изд-во Медицинская пресса, 2006. - 397 с.

29. Дускаева, А.Х. Влияние пищевого стресса на функциональное состояние, аминокислотный и элементный статус лабораторных животных: автореф. дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 2020. – 19 с.

30. Зангиева, З.К. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт / З.К. Зангиева, Торшин И.Ю., Громова О.А. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113. – № 3-2. – С. 30-36.

31. Жминченко, В.М. Современные тенденции исследований в нутрициологии и гигиене питания / В.М. Жминченко, М.М.Г. Гаппаров // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84. – № 1. – С. 4-14.

32. Жолдакова, З.И. Роль сбалансированного питания в метаболизме пищевых веществ / З.И. Жолдакова, Р.С. Рахманов, Е.С. Богомолова и др. // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – № 4. – С. 333-338.

33. Зайцева, Н.В. Влияние повышенного содержания марганца и хрома в организме на течение беременности, родов и послеродового периода у работниц химического предприятия, проживающих в экологически дестабилизированном регионе / Н.В. Зайцева, Е.А. Сандакова, С.А. Гилева и др. // Пермский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 107-112.

34. Каде, А.Х. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома / А.Х. Каде, Е.А. Чабанец, С.А. Занин и др. // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 1. – С. 27-36.

35. Кадырова, Р.Г. Биологическая свойства кобальта. Новый способ получения аскорбината кобальта // Р.Г. Кадырова, Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2017. – Т. 229. – № 1. – С. 55-58.

36. Карзакова, Л.М. Дефицит цинка индуцирует Fas-опосредованный апоптоз / Л.М. Карзакова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7. – № 4. – С. 441-443.

37. Коденцова, В.М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа / В.М. Коденцова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017а. – Т. 14. – № 6. – С. 478-493.

38. Коденцова, В.М. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, Д.В. Рисник и др. // Вопр. питания. – 2017. – Т. 86. – № 4. – С. 113-124.

39. Коденцова, В.М. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации / В.М. Коденцова, Н.А. Бекетова, Д.Б. Никитюк и др. // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 32-37.

40. Кожин, А.А. Микроэлементозы в патологии человека экологической этиологии / А.А. Кожин, Б.М. Владимирский // Экология человека. – 2013. – № 9. – С. 56-64.

41. Конюхов, В.А. Ликвидация йодного дефицита в оренбургской области: верификация по международным критериям оценки и экономическая эффективность / В.А. Конюхов, Т.М. Макарова, Н.Н.

Верещагин и др. // Микроэлементы в медицине. – 2007. – Т. 8. – № 1. – Р. 31-35.

42. Корчина, Т.Я. Взаимосвязь показателей углеводно-липидного обмена с обеспеченностью организма хромом, цинком и магнием у взрослых некоренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, И.В. Лапенко // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 74. – № 1. – С. 75-82.

43. Корчина, Т.Я. Витамины и микроэлементы: особенности северного региона / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин. – Ханты-Мансийск: Издательский дом «Новости Югры», 2014. – 516 с.

44. Корчина, Т.Я. К вопросу о взаимосвязи повышенной массы тела и обеспеченности цинком организма детей северного региона / Т.Я. Корчина, Л.А. Козлова, Т.И. Бурцева и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 15 (134). – С. 71-74.

45. Котеров, А.Н. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных / А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 5-27.

46. Кривохижина, Л.В. Динамика активности церулоплазмينا и концентрации меди в плазме под влиянием гемодиализной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью / Л.В. Кривохижина, О.А. Солодовникова, Н.Н. Потапкина // Нефрология. – 2003. – Т. 7. – № 2. – С. 72-75.

47. Легонькова, Т.И. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков с дефицитом цинка / Т.И. Легонькова, О.Н. Штыкова, Т.Г. Степина и др. // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 4. – С. 20-23.

48. Леханова, Е.Н. Оценка влияния кобальта на факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей Ямала / Е.Н. Леханова, Е.А. Бахтина, А.А. Буганов // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 4-6.

49. Литвинова, О.С. Структура питания населения Российской Федерации. Гигиеническая оценка / О.С. Литвинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 5(278). – С. 11-14.

50. Луговик, И.А. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс / И.А. Луговик, М.Н. Макарова // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 1. – С. 3-11.

51. Лысиков, А.Ю. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека / А.Ю. Лысиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 120-131.

52. Макаренко, И.Е. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным / И.Е. Макаренко, О.И. Авдеева, Г.В. Ванатиев и др. // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – № 3. – С. 78-84.

53. Макарова, Т.М. К вопросу о недостаточности железа в питании / Т.М. Макарова, Л.В. Конюхова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12-2. – С. 139-141.

54. Малявская, С.И. Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25(OH)D у лиц юношеского возраста, проживающих в условиях Арктического региона / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Стрелкова и др. // Физиология человека. – 2019. – Т. 45. – № 6. – С. 109-115.

55. Мартинчик, А.Н. Нарушения структуры питания детей в России в возрасте от 3 до 19 лет / А.Н. Мартинчик, Э.Э. Кешабянц, К.В. Кудрявцева // Материалы конгресса «Здоровые дети – будущее страны». – 2017. – Т. 8.

56. Медведев, А.С. Научно-практические аспекты проблемы преморбидных состояний / А.С. Медведев, С.Б. Кохан, А.Е. Виноградов // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 2. – С. 200-202.

57. Мартюшев-Поклад, А.В. Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению / А.В. Мартюшев-Поклад, Д.С. Янкевич, М.В. Петрова и др. // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 3. – С. 21-31.

58. Мигунова, Ю.В. Питание детей в современной российской семье: социально-экономический аспект / Ю.В. Мигунова, Р.М. Садыков // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – № 2. – С. 103-107.

59. Мусина, Н.Н. О роли дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени и индукции нарушений углеводного обмена / Н.Н. Мусина, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина и др. // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – № 3. – С. 259-268.

60. Мирошников, С.А. Гигиеническая оценка селенового статуса Оренбургского региона / С.А. Мирошников, Т.И. Бурцева, Н.А. Голубкина и т.д. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – № 12-1. – С. 95-98.

61. Мирошников, С.А. К методике формирования однородных групп животных по элементному статусу / С.А. Мирошников, С.В. Лебедев, О.В. Кван и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 2 (52-2). – С. 45-46.

62. Нотова, С.В. Влияние микроэлементов на морфофункциональные показатели щитовидной железы / С.В. Нотова, Е.С. Барышева, С.В. Лебедев и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2005. – № 2 (52-2). – С. 64-67.

63. Нотова, С.В. Особенности элементного статуса при некоторых неспецифических реакциях адаптации (повышенной активации и переактивации) / С.В. Нотова, О.В. Кван, С.В. Мирошников // Вестник

Оренбургского государственного университета. – 2011. – Т. 15. – № 134. – С. 88-90.

64. Нугайбекова, Г.А. Значение марганца в жизни человека (обзор литературы) / Г.А. Нугайбекова, З.М. Берхеева // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 9. – С. 30-35.

65. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – Санкт-Петербург: Наука, 2008. – 542 с.

66. Орбели, Л.А. Вопросы высшей нервной деятельности : Лекции и докл., 1922-1949 гг. / Л.А. Орбели. – Ереван : Изд-во АН АрмССР, 1982. – 599 с.

67. Платонова, Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н.М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – № 1. – С. 12-21.

68. Подзолков, В.И. Нарушение содержания микроэлементов и металлов в крови у больных с метаболическим синдромом в зависимости от его компонентов / В.И. Подзолков, Т.В. Королева, М.Г. Кудрявцева // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 10. – С. 70-75.

69. Подунова, Л.Г. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС). Методические рекомендации / Л.Г. Подунова, В.Б. Скачков, А.В. Скальный и др. – М.: 2003. – 22 с.

70. Попова, Л.Н. Роль микроэлементов при нейроэндокринных нарушениях: обзор литературы / Л.Н. Попова, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 5. – С. 216-219.

71. Приказ минздрава СССР от 10.03.1966 № 163 о нормах кормления лабораторных животных и продуцентов.

72. Радыш, И.В. Введение в элементологию: учебное пособие / И.В. Радыш, А.В. Скальный, С.В. Нотова и др. – Оренбург: ОГУ, 2017. – 183 с.

73. Радыш, И.В. Введение в медицинскую элементологию / И.В. Радыш, А.В. Скальный. – Москва: Российский ун-т дружбы народов, 2015. – 198 с.
74. Реутина, С.В. Роль хрома в организме человека / С.В. Реутина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2009. – № 4. – С. 50-55.
75. Савинов, С.С. Влияние индивидуальных и субпопуляционных факторов на концентрацию макро- и микроэлементов в слюне / С.С. Савинов, А.И. Дробышев // Экология человека. – 2022. – Т. 29. – № 10. – С. 689-698.
76. Серебрянский, Е.П. Разработка спектрометрических методов определения химических элементов в окружающей среде и биосредах человека для гигиенических исследований: автореф. дисс. канд. биол. наук. – М.: 2003. – 24 с.
77. Скальная, М.Г. Патогенетическая роль дисбаланса микроэлементов при целлюлите / М.Г. Скальная // Микроэлементы в медицине. – 2013. – Т. 14. – № 1. – С. 3-7.
78. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.:Оникс 21 век, Мир, 2004. – 272 с.
79. Скальный, А.В. Магний: энергия жизни, уверенность, сила / А.В. Скальный. – М.: МедЭкспертПресс, 2004. – 101 с.
80. Скальный, А.В. Методы исследования элементного состава организма: теоретические и прикладные аспекты / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, Е.В. Лакарова и др. // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т. 13. – № 3. – Р. 14-18.
81. Скальный, А.В. Перспективы применения анализа химических форм элементов («Speciation analysis») в биологии и медицине / А.В. Скальный, Е.С. Вятчанина // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 3. – С. 26-32.
82. Скальный, А.В. Региональные особенности элементного гомеостаза как показатель экологофизиологической адаптации / А.В.

Скальный, С.А. Мирошников, С.В. Нотова и др. // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 14-17.

83. Скальный, А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: ОНИКС 21 век, 2004а. – 216 с.

84. Скальный, А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов: автореф. дисс. докт. мед. наук. – Москва. – 2000. – 43 с.

85. Тельнова, М.Э. Оценка взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и показателей тревоги и депрессии у молодых мужчин с ожирением, находящихся на различных видах терапии / М.Э. Тельнова, Я.А. Кочетков, Н.А. Петунина и др. // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 1. – С. 35-41.

86. Тиньков, А.А. Взаимосвязь сывороточной концентрации металлов и металлоидов с маркерами метаболического риска женщин с избыточным весом и ожирением / А.А. Тиньков, О.П. Айсувакова, М.Г. Скальная и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 23-29.

87. Титова, А.А. Лабораторные животные для научных исследований / А.А. Титова, А.И. Билялов, А.П. Киясов и др. – Казань: Казан. ун-т, 2021. – 71 с.

88. Томилова, И.К. Макро- и микроэлементы в головном мозге плода и новорожденного в норме и патологии / И.К. Томилова, О.А. Громова, О.В. Гришина // Нейрохимия. – Т. 29. – № 1. – С. 5-10.

89. Торшин, В.И. Нормальная физиология с основами морфологии / В.И. Торшин, И.Г. Власова, Н.В. Ермакова. – М.: Изд-во Российского ун-та дружбы народов, 2006. – 229 с.

90. Тышко, Н.В. Сравнительная характеристика влияния экспериментальных рационов на рост и развитие крыс / Н.В. Тышко, В.М.

Жминченко, В.А. Пашорина и др. // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80. – № 5. – С. 30-38.

91. Тутельян, В.А. Здоровое питание для общественного здоровья / В.А. Тутельян // Общественное здоровье. – 2021. – Т. 1. – № 1. – С. 56-64.

92. Тутельян, В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека / В.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, Б.П. Суханов и др. – М.: Колос, 2002. – 424 с.

93. Тутельян, В.А. Научные основы здорового питания / В.А. Тутельян, А.И. Вялков, А.Н. Разумов и др. – М.: Издательский дом «Панорама», 2010. – 816 с.

94. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

95. Шалыгин, Л.Д. Транс-изомеры кислот и их влияние на организм человека / Л.Д. Шалыгин. – М.: РАЕН, 2017. – 234 с.

96. Шарапова, О.В. Йододефицитные заболевания у детей в Российской Федерации / О.В. Шарапова, Дедов И.И., Корсунский А.А. и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 8-15.

97. Шарипова, М.М. Роль микроэлементов в развитии эндокринной патологии / М.М. Шарипова, М.В. Ивкина, А.Н. Архангельская и др. // Экология человека. – 2022. – Т. 29. – № 11. – С. 753-760.

98. Шейбак, В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты / В.М. Шейбак // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 16-22.

99. Шейбак, В.М. Синтез и секреция инсулина: роль катионов цинка / В.М. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015а. – № 1 (49). – Р. 5-8.

100. Шелыгин, К.В. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте / К.В. Шелыгин, И.А. Кирпич, В.Я. Леонтьев и др. – Архангельск, 2002. – 18 с.

101. Шестова, Г.В. Токсические эффекты марганца как фактор риска для здоровья населения / Г.В. Шестова, Т.М. Иванова, Г.А. Ливанов и др. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – № 4(50). – С. 59-65.

102. Эльбекьян, К.С. Неблагоприятное воздействие на организм тяжелых металлов как экологического фактора / К.С. Эльбекьян, А.Б. Ходжаян, М.Г. Гевандова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11. – № 1-6. – С. 1197-1199.

103. Adeniran, S.O. The antioxidant role of selenium via GPx1 and GPx4 in LPS-induced oxidative stress in bovine endometrial cells / S.O. Adeniran, P. Zheng, R. Feng et al. // Biol Trace Elem Res. – 2022. – Vol. 200. – № 3. – P. 1140-1155.

104. Afshin, A. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries Over 25 Years / A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma et al. // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 1. – P. 13-27.

105. Afzal, S. Chromium Deficiency / S. Afzal, G.A.O. Quinones // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022.

106. Ahirwar, R. Prevalence of Obesity in India: A Systematic Review / R. Ahirwar, P.R. Mondal // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 318-321.

107. Ajsuvakova, O.P. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study / O.P. Ajsuvakova, A.A. Tinkov, D. Willkommen et al. // J Trace Elem Med Biol. – 2020. – Vol. 59. – P. 126423.

108. Al-Awar, A. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models / A. Al-Awar, K. Kupai, M. Veszelka et al. // J Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9051426.

109. ALJohani, A.M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism / A.M. ALJohani, D.N. Syed, J.M. Ntambi // Trends Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 28. – № 12. – P. 831-842.

110. Alkadi, H. A Review on Free Radicals and Antioxidants / H. Alkadi // *Infect Disord Drug Targets*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 16-26.
111. Andrade, V. Toxic mechanisms underlying motor activity changes induced by a mixture of lead, arsenic and manganese / V. Andrade, M.L. Mateus, M.C. Batoreu et al. // *EC Pharmacol Toxicol*. – 2017. – Vol. 3. – № 2. – P. 31-42.
112. Andreini, C. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome / C. Andreini, L. Banci, I. Bertini et al. // *J Proteome Res*. – 2006. – Vol. 5. – № 1. – P. 196–201.
113. Andreollo, N.A. Rat's age versus human's age: what is the relationship? / N.A. Andreollo, E.F. dos Santos, M.R. Araujo et al. // *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig*. – 2012. – Vol. 25. – № 1. – P. 49-51.
114. Anke, M.K. Essential and toxic effects of macro, trace and ultratrace elements in the nutrition of man / M.K. Anke // *Elements and their compounds in the environment. Occurrence, analysis and biological relevance*. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004. – P. 343-367.
115. Araki, S. Radial and median nerve conduction velocities in workers exposed to lead, copper, and zinc: a follow-up study for 2 years / S. Araki, K. Murata, E. Uchida et al. // *Environ Res*. – 1993. – Vol. 61. – № 2. – P. 308-316.
116. Arena, G. Zn²⁺ Interaction with Amyloid-B: Affinity and Speciation / G. Arena, E. Rizzarelli // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 15. – P. 2796.
117. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). [Internet] Substance Priority List. – 2019. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html> (cited 2022 Aug 05).
118. Avery, J.C. Selenium, Selenoproteins, and Immunity / J.C. Avery, P.R. Hoffmann // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. – № 9. – P. 1203.
119. Aycicek, A. Ferrous sulfate (Fe²⁺) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe³⁺) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia / A. Aycicek, A. Koc, Y. Oymak et al. // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2014. – Vol. 36. – № 1. – P. 57-61.

120. Bai, Y. X-ray structure of a mammalian stearyl-CoA desaturase / Y. Bai, J.G. McCoy, E.J. Levin et al. // *Nature*. – 2015. – Vol. 524. – № 7564. – P. 252-256.
121. Baj, J. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review / J. Baj, W. Flieger, G. Teresiński et al. // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 1901.
122. Bakulski, K.M. Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias / K.M. Bakulski, Y.A. Seo, R.C. Hickman et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 1215-1242.
123. Balsano, C. Is copper a new target to counteract the progression of chronic diseases? / C. Balsano, C. Porcu, S. Sideria // *Metallomics*. – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 1712-1722.
124. Baltaci, A.K. Review: The role of zinc in the endocrine system / A.K. Baltaci, R. Mogulkoc, S.B. Baltaci // *Pak J Pharm Sci*. – 2019. – Vol. 32. – № 1. – P. 231-239.
125. Baltaci, A.K. Zinc Metabolism and Metallothioneins / A.K. Baltaci, K. Yuce, R. Mogulkoc // *Biol Trace Elem Res*. – 2018. – Vol. 183. – № 1. – P. 22-31.
126. Bastias-Perez, M. Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity / M. Bastias-Perez, D. Serra, L. Herrero // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 3234.
127. Benedictis, C.A.D. Prevalence of low dietary zinc intake in women and pregnant women in Ireland / C.A.D. Benedictis, S. Trame, L. Rink et al. // *Ir J Med Sci*. – 2023. – Vol. 192. – № 4. – P. 1835-1845.
128. Berton, P.F. Hepcidin and inflammation associated with iron deficiency in childhood obesity - A systematic review / P.F. Berton, A. Gambero // *J Pediatr (Rio J)*. – 2024. – Vol. 100. – № 2. – P. 124-131.
129. Bjorklund, G. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends / G. Bjorklund, M. Dadar, J. Mutter, et al. // *Environ Res*. – 2017. – Vol. 159. – P. 545-554.

130. Boehme, A.K. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention / A.K. Boehme, C. Esenwa, M.S.V. Elkind // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120. – № 3. – P. 472-495.
131. Bohic, S. Biological roles of trace elements in the brain with special focus on Zn and Fe / S. Bohic, J.F. Ghersi-Egea, J. Gibon et al. // *Rev Neurol (Paris).* – 2011. – Vol. 167. – № 4. – P. 269-279.
132. Bohn, M.K. Pediatric Reference Value Profiling of Essential Trace and Toxic Elements in Healthy Children and Adolescents Using High-Resolution and Triple Quadrupole Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry / M.K. Bohn, M. Nichols, L. Yang et al. // *J Appl Lab Med.* – 2023. – Vol. 8. – № 4. – P. 674-688.
133. Bonaccorsi, M. Multimodal Response to Copper Binding in Superoxide Dismutase Dynamics / M. Bonaccorsi, M.J. Knight, T.L. Marchand et al. // *J Am Chem Soc.* – 2020. – Vol. 142. – № 46. – P. 19660-19667.
134. Braig, S. Pharmacological targeting of membrane rigidity: implications on cancer cell migration and invasion / S. Braig, S. Schmidt, K. Stoiber et al. // *New J. Phys.* – 2015. – Vol. 17. – P. 083007.
135. Bridges, C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2005. – Vol. 204. – № 3. – P. 274-308.
136. Brito-Casillas, Y. Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models / Y. Brito-Casillas, C. Melian, A.M. Wagner // *Endocrinol Nutr.* – 2016. – Vol. 63. – № 7. – P. 345-353.
137. Buccafusco, J.J. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* / J.J. Buccafusco. – Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009. – 329 p.
138. Buettner, R. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types / R. Buettner, K.G. Parhofer, M. Woenckhaus et al. // *J Mol Endocrinol.* – 2006. – Vol. 36. – № 3. – P. 485-501.

139. Buettner, R. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents / R. Buettner, J. Scholmerich, L.C. Bollheimer // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15. – № 4. – P. 798-808.
140. Buha, A. Emerging Links between Cadmium Exposure and Insulin Resistance: Human, Animal, and Cell Study Data / A. Buha, D. Dukic-Cosic, M. Curcic et al. // *Toxics*. – 2020. – Vol. 8. – № 3. – P. 63.
141. Capone, K. The ABCs of Nutrient Deficiencies and Toxicities / K. Capone, T. Sentongo // *Pediatr Ann*. – 2019. – Vol. 48. – № 11. – P. e434-e440.
142. Carocho, M. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives / M. Carocho, I.C.F.R. Ferreira // *Food Chem Toxicol*. – 2013. – Vol. 51. – P. 15-25.
143. Castro, G.S. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats / G.S. Castro, J.F. Cardoso, H. Vannucchi et al. // *Acta Cir Bras*. – 2011. – Vol. 26 Suppl 2. – P. 45-50.
144. Castro, M.C. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid / M.C. Castro, M.L. Massa, L.G. Arbeláez et al. // *Life Sci*. – 2015. – Vol. 137. – P. 1-6.
145. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) // *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables*. – 2019. – P. 866.
146. Cena, H. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease / H. Cena, P.C. Calder // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 334.
147. Ceja-Galicia, Z.A. Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? / Z.A. Ceja-Galicia, A. Daniel, A.M. Salazar et al. // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2017. – Vol. 452. – P. 25-32.

148. Chao, H.W. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / H.W. Chao, S.W. Chao, H. Lin et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 2. – P. 298.
149. Chen, C. Research progress of stearoyl-CoA desaturase-1 on obesity and non-alcoholic fatty liver disease Abstract / C. Chen, Y.Y. Hu, Q. Feng // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2018. – Vol. 26. – № 7. – P. 545-548.
150. Chen, H. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice / H. Chen, O. Charlat, L.A. Tartaglia et al. // *Cell.* – 1996. – Vol. 84. – № 3. – P. 491-495.
151. Chen, Y.J. Clinical association between trace elements of tear and dry eye metrics / Y.J. Chen, Y.Y. Chen, C.H. Lai // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 18052.
152. Chen, Z.C. Improving Nitrogen Use Efficiency in Rice through Enhancing Root Nitrate Uptake Mediated by a Nitrate Transporter, NRT1.1B. / Z.C. Chen, J.F. Ma // *J Genet Genomics.* – 2015. – Vol. 42. – № 9. – 463-465.
153. Cho, N.H. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 Diabetes Research and Clinical Practice / N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga et al. // – 2018. – Vol. 138. – P. 271-281.
154. Chow, L.S. Estimated plasma stearoyl co-A desaturase-1 activity and risk of incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L.S. Chow, S. Li, L.E. Eberly et al. // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62. – № 1. – P. 100-108.
155. Cole, T.J. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal et al. // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – № 7244. – P. 1240-1243.
156. Cordain, L. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain, S.B. Eaton, A. Sebastian et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – № 2. – P. 341-54.

157. Cousins, R.J. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals / R.J. Cousins, J.P. Liuzzi, L.A. Lichten // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281. – № 34. – P. 24085-24089.
158. Coverdale, J.P.S. A metalloproteomic analysis of interactions between plasma proteins and zinc: elevated fatty acid levels affect zinc distribution / J.P.S. Coverdale, J.P. Barnett, A.H. Adamu et al. // *Metallomics.* – 2019. – Vol. 11. – № 11. – P. 1805-1819.
159. Cowan, J.A. Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes / J.A. Cowan // *Biometals.* – 2002. – Vol. 15. – № 3. – P. 225-35.
160. Crea, F. Speciation of cadmium in the environment / F. Crea, C. Foti, D. Milea et al. // *Met Ions Life Sci.* – 2013. – Vol. 11. – P. 63-83.
161. Cruz, K.J.C. Zinc and Insulin Resistance: Biochemical and Molecular Aspects / K.J.C. Cruz, A.R.S. de Oliveira, J.B.S. Morais et al. // *Biol Trace Elem Res.* – 2018. – Vol. 186. – № 2. – P. 407-412.
162. de Artinano, A.A. Experimental Rat Models to Study the Metabolic Syndrome / A.A. de Artinano, M.M. Castro // *Br J Nutr.* – 2009. – Vol. 102. – № 9. – P. 1246-1253.
163. de Castro, U.G.M. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats / U.G.M. de Castro, R.A.S. dos Santos, M.E. Silva et al. // *Lipids in Health and Disease.* – 2013. – Vol. 12. – P. 136.
164. de Sousa Melo, S.R. Leptin and its relationship with magnesium biomarkers in women with obesity / S.R. de Sousa Melo, L.R.D. Santos, J. B.S. Morais et al. // *Biometals.* – 2022. – Vol. 35. – № 4. – P. 689-697.
165. Dlouhy, A.C. The iron metallome in eukaryotic organisms / A.C. Dlouhy, C.E. Outten // *Met Ions Life Sci.* – 2013. – Vol. 12. – P. 241-278.
166. Doulberis, M. Rodent models of obesity / M. Doulberis, A. Papaefthymiou, S.A. Polyzos et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2020. – Vol. 45. – № 3. – P. 243-263.

167. Dubey, P. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance / P. Dubey, V. Thakur, M. Chattopadhyay // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1864.

168. Duc, H.N. The Effect of Mixture of Heavy Metals on Obesity in Individuals ≥ 50 Years of Age / H.N. Duc, H. Oh, M.S. Kim // *Biol Trace Elem Res*. – 2022. – Vol. 200. – № 8. – P. 3554-3571.

169. Elmarakby, A.A. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR) / A.A. Elmarakby, J.C. Sullivan // *Clin Sci (Lond)*. – 2021. – Vol. 135. – № 15. – P. 1791-1804.

170. Engin, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome / A. Engin // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 960. – P. 1-17.

171. Erikson, K.M. Manganese: Its Role in Disease and Health / K.M. Erikson, M. Aschner // *Met Ions Life Sci*. – 2019. – Vol. 19. – P. 253-266.

172. Esaki, N. Trace elements as activation factors of enzymes: characteristic enzymes and their activation mechanisms / N. Esaki, K. Soda // *Nihon Rinsho*. – 1996. – Vol. 54. – № 1. – P. 17-25.

173. Evans, P. Micronutrients: oxidant/antioxidant status / P. Evans, B. Halliwell // *Br J Nutr*. – 2001. – Vol. 85 Suppl 2. – P. S67-74.

174. Fedele, D. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview / D. Fedele, A. de Francesco, S. Riso et al. // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 81. – P. 111016.

175. Foster, M. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus / M. Foster, S. Samman // *Antioxid. Redox Signal*. – 2010. – Vol. 13. – № 10. – P. 1549-1573.

176. Fraga, C.G. Trace elements and human health / C.G. Fraga, P.I. Oteiza, C.L. Keen // *Mol Aspects Med*. – 2005. – Vol. 26. – № (4-5). – P. 233-4.

177. Frame-Peterson, L.A. Nutrient Deficiencies Are Common Prior to Bariatric Surgery / L.A. Frame-Peterson, R.D. Megill, S. Carobrese et al. // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 32. – № 4. – P. 463-469.

178. Frates, B. Nutrition and behavior change: a review of recent literature / B. Frates, A. Smith // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2022. – Vol. 25. – № 6. – P. 407-414.
179. Friedman, J.M. Molecular mapping of the mouse ob mutation / J.M. Friedman, R.L. Leibel, D.S. Siegel et al. // *Genomics.* – 1991. – Vol. 11. – № 4. – P. 1054-62.
180. Fu, Z. The effects of heavy metals on human metabolism / Z. Fu, S. Xi // *Toxicol Mech Methods.* – 2020. – Vol. 30. – № 3. – P. 167-176.
181. Fukai, T. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease / T. Fukai, M. Ushio-Fukai, J.H. Kaplan // *American Journal Of Physiology-Cell Physiology.* – 2018. – Vol. 315. – № 2. – P. C186-C201.
182. Fukunaka, A. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity / A. Fukunaka, Y. Fujitani // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 476.
183. Fulton, S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence / S. Fulton, L. Decarie-Spain, X. Fioramonti et al. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 18-35.
184. Gaffney-Stomberg, E. The Impact of Trace Minerals on Bone Metabolism / E. Gaffney-Stomberg // *Biol Trace Elem Res.* – 2019. – Vol. 188. – № 1. – P. 26-34.
185. Galaris, D. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship / D. Galaris, A. Barbouti, K. Pantopoulos // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* – 2019. – Vol. 1866. – № 12. – P. 118535.
186. Gasmi, A. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery / A. Gasmi, G. Bjorklund, P.K. Mujawdiya et al. // *Eur J Nutr.* – 2022. – Vol. 61. – № 1. – P. 55-67.
187. Gattermann, N. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload / N. Gattermann, M.U. Muckenthaler, A.E. Kulozik et al. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2021. – Vol. 118. – № 49. – P. 847-856.

188. George, J. Alteration of Trace Elements during Pathogenesis of N-Nitrosodimethylamine Induced Hepatic Fibrosis / J. George, M. Tsutsumi, M. Tsuchishima // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 708.

189. Giedyk, M. Vitamin B12 catalysed reactions / M. Giedyk, K. Goliszewska, D. Gryko // *Chem Soc Rev.* – 2015. – Vol. 44. – № 11. – P. 3391-3404.

190. Giesbertz, P. Metabolite profiling in plasma and tissues of ob/ob and db/db mice identifies novel markers of obesity and type 2 diabetes / P. Giesbertz, I. Padberg, D. Rein et al. // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58. – № 9. – P. 2133-2143.

191. Giles, E.D. Modeling Diet-Induced Obesity with Obesity-Prone Rats: Implications for Studies in Females / E.D. Giles, M.R. Jackman, P.S. MacLean // *Front Nutr.* – 2016. – Vol. 3. – P. 50.

192. Gimenez, V.M.M. Metal ion homeostasis with emphasis on zinc and copper: Potential crucial link to explain the non-classical antioxidative properties of vitamin D and melatonin / V.M.M. Gimenez, I. Bergam, R.J. Reiter et al. // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 281. – P. 119770.

193. Gomez, E. Longitudinal study of serum copper and zinc levels and their distribution in blood proteins after acute myocardial infarction / E. Gomez, C. del Diego, I. Orden et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2000. – Vol. 14. – № 2. – P. 65-70.

194. Glade, M.J. A glance at...antioxidant and antiinflammatory properties of dietary cobalt / M.J. Glade, M.M. Meguid // *Nutrition.* – 2018. – Vol. 46. – P. 62-66.

195. Gonzalez-Dominguez, A. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome / A. Gonzalez-Dominguez, F.M. Visiedo-García, J. Dominguez-Riscart et al. // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 15. – P. 5529.

196. Goodarzi, M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications / M.O. Goodarzi // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 223-236.

197. Green, R. Vitamin B12 deficiency / R. Green, J.W. Miller // *Vitam Horm.* – 2022. – Vol. 119. – P. 405-439.
198. Grundy, S.M. Diagnosis & management of the metabolic syndrome / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – № 17. – P. 2735-2752.
199. Hammad, S.S. Dietary Fatty Acid Composition Modulates Obesity and Interacts with Obesity-Related Genes / S.S. Hammad, P.J. Jones // *Lipids.* – 2017. – Vol. 52. – № 10. – P. 803-822.
200. Hao, Z. Environmental effects on trace elements in the fingernails of centenarians and their offspring / Z. Hao, C. Zhang, B. Lin et al. // *Sci Total Environ.* – 2022. – Vol. 842. – P. 156786.
201. Hara, T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis / T. Hara, T.A. Takeda, T. Takagishi // *J Physiol Sci.* – 2017. – Vol. 67. – № 2. – P. 283-301.
202. Harahap, I.A. Interrelationship between Vitamin D and Calcium in Obesity and Its Comorbid Conditions / I.A. Harahap, J.F. Landrier, J. Suliburska // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 15. – P. 3187.
203. Harder, N.H.O. Effects of Dietary Glucose and Fructose on Copper, Iron, and Zinc Metabolism Parameters in Humans / N.H.O. Harder, B. Hieronimus, K.L. Stanhope et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 2581.
204. Hariharan, S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation / S. Hariharan, S. Dharmaraj // *Inflammopharmacology.* – 2020. – Vol. 28. – № 3. – P. 667-695.
205. Hariri, N. High-fat diet-induced obesity in animal models / N. Hariri, L. Thibault // *Nutr Res Rev.* – 2010. – Vol. 23. – № 2. – P. 270-299.
206. Harris, E.D. Basic and clinical aspects of copper / E.D. Harris // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 40. – P. 547-586.
207. Hasanato, R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control / R.M. Hasanato // *Afr Health Sci.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 287-293.

208. Hatch-McChesney, A. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging / A. Hatch-McChesney, H.R. Lieberman // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 17. – P. 3474.
209. He, L. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species / L. He, T. He, S. Farrar et al., // *Cell Physiol Biochem*. – 2017. – Vol. 44. – № 2. – P. 532-553.
210. Herman, M.A. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease / M.A. Herman, M.J. Birnbaum // *Cell Metab*. – 2021. – Vol. 33. – № 12. – P. 2329-2354.
211. Hodson, L. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? / L. Hodson, B.A. Fielding // *Progress in Lipid Research*. – 2013. – Vol. 52. – № 1. – P. 15-42.
212. Hou, Y. Association between arsenic suppression of adipogenesis and induction of CHOP10 via the endoplasmic reticulum stress response / Y. Hou, P. Xue, C.G. Woods et al. // *Environ. Health Perspect*. – 2013. – Vol. 121. – P. 237-43.
213. Horst, K.W.T. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / K.W.T. Horst, M.J. Serlie // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – № 9. – P. 981.
214. Hu, W. Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases / W. Hu, C. Zhao, H. Hu et al. // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 1739.
215. Hubner, C. Interactions of zinc- and redox-signaling pathways / C. Hubner, H. Haase // *Redox Biol*. – 2021. – Vol. 41. – P. 101916.
216. Humann-Ziehank, E. Selenium speciation in paired serum and cerebrospinal fluid samples of sheep / E. Humann-Ziehank, M. Ganter, B. Michalke // *J Trace Elem Med Biol*. – 2016. – Vol. 33. – P. 14-20.
217. Iddir, M. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations

during the COVID-19 Crisis / M. Iddir, A. Brito, G. Dingo et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1562.

218. Ilyechova, E. Yu. The changes of copper metabolism in rats fed with low- or high-calorie ration / E. Yu. Ilyechova, L.A. Kanash, Z.R. Timirova et al. // *Vopr Pitan.* – 2019. – Vol. 88. – № 1. – P. 41-48.

219. Iannaccone, P.M. Rats! / P.M. Iannaccone, H.J. Jacob // *Dis Model Mech.* – 2009. – Vol. 2. – № 5-6. – P. 206-10.

220. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. – Geneva, Switzerland: CIOMS, 1985. – 28 p.

221. Jagannathan, R. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later / R. Jagannathan, J.S. Neves, B. Dorcely et al. // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2020. – Vol. 13. – P. 3787-3805.

222. Jakubczyk, K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage / K. Jakubczyk, K. Dec, J. Kaldunska et al. // *Pol Merkur Lekarski.* – 2020. – Vol. 48. – № 284. – P. 124-127.

223. Jakubiak, J.K. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults / J.K. Jakubiak, K. Osadnik, M. Lejawa et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – P. 9987352.

224. Uriu-Adams, J.Y. Copper, oxidative stress, and human health / J.Y. Uriu-Adams, C.L. Keen // *Mol Aspects Med.* – 2005. – Vol. 26. – № 4-5. – P. 268-98.

225. Jarosz, M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling / M. Jarosz, M. Olbert, G. Wyszogrodzka et al. // *Inflammopharmacology.* – 2017. – Vol. 25. – № 1. – P. 11-24.

226. Jia, X. Associations between endocrine-disrupting heavy metals in maternal hair and gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in China / X. Jia, L. Zhang, J. Zhao et al. // *Environ Int.* – 2021. – Vol. 157. – P. 106770.

227. Jia, Y. Speciation analysis of six arsenic species in marketed shellfish: Extraction optimization and health risk assessment / Y. Jia, L. Wang, L. Ma et al. // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 244. – P. 311-316.
228. Jomova, K. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S.Y. Alomar et al. // *Chem Biol Interact.* – 2022. – Vol. 367. – P. 110173.
229. Jorde, R. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromsø study / R. Jorde, J. Sundsfjord, P. Fitzgerald et al. // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34. – № 3. – P. 484-490.
230. Kamal, S. Protein engineering: Regulatory perspectives of stearyl CoA desaturase / S. Kamal, A. Saleem, S. Rehman et al. // *Int J Biol Macromol.* – 2018. – Vol. 114. – P. 692-699.
231. Karganov, M.Y. Streptozotocin (STZ)-induced diabetes affects tissue trace element content in rats in a dose-dependent manner / M.Y. Karganov, I.B. Alchinova, Y.S. Medvedeva et al. // *Biological Trace Element Research.* – 2020. – Vol. 198. – P. 567-574.
232. Karpovets, T.P. High-calorie diet as a factor of prediabetes development in rats / T.P. Karpovets, V. V. Konopelnyuk, T.I. Galenova et al. // *Bull Exp Biol Med.* – 2014. – Vol. 156. – № 5. – P. 639-641.
233. Kawahara, M. Zinc, carnosine, and neurodegenerative diseases / M. Kawahara, K.I. Tanaka, M. Kato-Negishi // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – № 2. – P. 147.
234. Kazi, T.G. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients / T.G. Kazi, H.I. Afridi, N. Kazi et al. // *Biological Trace Element Research.* – 2008. – Vol. 122. – № 1. – P. 1-18.
235. Keith-Roach, M.J. A review of recent trends in electrospray ionisation–mass spectrometry for the analysis of metal-organic ligand complexes / M.J. Keith-Roach // *Analytica Chimica Acta.* – 2010. – Vol. 678. – № 2. – P. 140-148.

236. Kielczykowska, M. Selenium - a fascinating antioxidant of protective properties / M. Kielczykowska, J. Kocot, M. Pazdzior et al. // *Adv Clin Exp Med.* – 2018. – Vol. 27. – № 2. – P. 245-255.
237. Kimura, E. Why zinc in zinc enzymes? From biological roles to DNA base-selective recognition / E. Kimura, E. Kikuta // *J Biol Inorg Chem.* – 2000. – Vol. 5. – № 2. – P. 139-155.
238. Kirchgessner, M. Underwood Memorial Lecture. Homeostasis and Homeorhesis in Trace Element Metabolism / M. Kirchgessner. – Germany, Verlag Media Touristik Dresden, 1993. – P. 4-21.
239. Kizalaite, A. Determination of Trace Elements in Adipose Tissue of Obese People by Microwave-Assisted Digestion and Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry / A. Kizalaite, V. Brimiene, G. Brimas et al. // *Biological Trace Element Research.* – 2019. – Vol. 189. – № 1. – P. 10-17.
240. Kleinert, M. Animal models of obesity and diabetes mellitus / M. Kleinert, C. Clemmensen, S.M. Hofmann et al. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14. – № 3. – P. 140-162.
241. Klop, B. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets / B. Klop, J.W.F. Elte, M.C. Cabezas // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5. – № 4. – P. 1218-1240.
242. Knaus, U.G. Oxidants in Physiological Processes / U.G. Knaus // *Handb Exp Pharmacol.* – 2021. – Vol. 264. – P. 27-47.
243. Kobo, O. Normal Body Mass Index (BMI) Can Rule Out Metabolic Syndrome: An Israeli Cohort Study / O. Kobo, R. Leiba, O. Avizohar et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. – № 9. – P. e14712.
244. Koeberle, A. Stearoyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling / A. Koeberle, K. Loser, M. Thurmer // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2016. – Vol. 1861. – № 11. – P. 1719-1726.
245. Koeberle, A. Palmitoleate is a mitogen, formed upon stimulation with growth factors, and converted to palmitoleoylphosphatidylinositol / A. Koeberle,

H. Shindou, T. Harayama et al. // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 27244-27254.

246. Koletsky, S. Animal model: obese hypertensive rat / S. Koletsky // *Am J Pathol.* – 1975. – Vol. 81. – № 2. – P. 463–466.

247. Kontoghiorghes, G.J. Advances on Chelation and Chelator Metal Complexes in Medicine / G.J. Kontoghiorghes // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 7. – P. 2499.

248. Kooshki, F. A Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes mellitus: A systematic review / F. Kooshki, H. Tutunchi, M. Vajdi et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2021. – Vol. 48. – № 3. – P. 291-309.

249. Kranz, R.G. Cytochrome c biogenesis: mechanisms for covalent modifications and trafficking of heme and for heme-iron redox control / R.G. Kranz, C. Richard-Fogal, J.S. Taylor et al. // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2009. – Vol. 73. – № 3. – P. 510-528.

250. Kumar, A. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management / A. Kumar, E. Sharma, A. Marley et al. // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. e000759.

251. Kumarathilaka, P. Arsenic speciation dynamics in paddy rice soil-water environment: sources, physico-chemical, and biological factors - A review / P. Kumarathilaka, S. Seneweera, A. Meharg et al. // *Water Res.* – 2018. – Vol. 140. – P. 403-414.

252. Lang, U.E. Nutritional aspects of depression / U.E. Lang, C. Beglinger, N. Schweinfurth et al. // *Cell Physiol Biochem.* – 2015. – Vol. 37. – № 3. – P. 1029-1043.

253. Laurberg, P. Thyroid disorders in mild iodine deficiency / P. Laurberg, S.B. Nohr, K.M. Pedersen et al. // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – № 11. – P. 951–963.

254. Lee, G.H. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice / G.H. Lee, R. Proenca, J.M. Montez et al. // *Nature*. – 1996. – Vol. 379. – № 6566. – P. 632-635.
255. Lee, S.H. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion / S.H. Lee, H.A. Jouihan, R.C. Cooksey et al. // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – № 3. – P. 1029-1038.
256. Leonardi, B.F. Modeling Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rodents / B.F. Leonardi, G. Gosmann, A.R. Zimmer // *Mol Nutr Food Res*. – 2020. – Vol. 64. – № 22. – P. e2000249.
257. Lewandowski, L. The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases / L. Lewandowski, M. Kepinska, H. Milnerowicz // *Eur J Clin Invest*. – 2019. – Vol. 49. – № 1. – P. e13036.
258. Li, S. Selenium deficiency-induced pancreatic pathology is associated with oxidative stress and energy metabolism disequilibrium / S. Li, Q. Zhao, K. Zhang et al. // *Biol Trace Elem Res*. – 2021. – Vol. 199. – № 1. – P. 154-165.
259. Li, T. Associations of Diet Quality and Heavy Metals with Obesity in Adults: A Cross-Sectional Study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) / T. Li, L. Yu, Z. Yang et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – P. 4038.
260. Li, W. A meta-analysis of cohort studies including dose-response relationship between shift work and the risk of diabetes mellitus / W. Li, Z. Chen, W. Ruan et al. // *Eur J Epidemiol*. – 2019. – Vol. 34. – № 11. – P. 1013-1024.
261. Li, Y. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis / Y. Li, M.R. Lv, Y.J. Wei et al. // *Psychiatry Res*. – 2017. – Vol. 253. – P. 373-382.
262. Li, Z. Association between exposure to arsenic, nickel, cadmium, selenium, and zinc and fasting blood glucose levels / Z. Li, Y. Xu, Z. Huang et al. // *Environ Pollut*. – 2019. – Vol. 255(Pt 2). – P. 113325.
263. Lian, S. Relationship of Circulating Copper Level with Gestational Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis and Systemic Review / S. Lian, T. Zhang, Y. Yu et al. // *Biol Trace Elem Res*. – 2021. – Vol. 199. – № 12. – P. 4396-4409.

264. Liu, D. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss / D. Liu, Y. Huang, C. Huang et al. // *Randomized Controlled Trial N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – № 16. – P. 1495-1504.
265. Liu, C.Y. Metabolic Damage Presents Differently in Young and Early-Aged C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet / C.Y. Liu, C.W. Chang, H.C. Lee et al. // *Int. J. Gerontol.* – 2016. – Vol. 10. – P. 105-111.
266. Liu, X. Store-Operated Calcium Entry in the Cardiovascular System / X. Liu, Z. Pan // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol. 1349. – P. 303-333.
267. Liu, Z. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology / Z. Liu, M. Wang, C. Zhang et al. // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2022. – Vol. 15. – P. 695-711.
268. Lopez-Otin, C. Metabolic control of longevity / C. Lopez-Otin, L. Galluzzi, J.M.P. Freije et al. // *Cell.* – 2016. – Vol. 166. – № 4. – P. 802-821.
269. Lowe, J. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus / J. Lowe, R. Taveira-da-Silva, E. Hilario-Souza // *IUBMB Life.* – 2017. – Vol. 69. – № 4. – P. 255-262.
270. Lowy, I. How diseases became «genetic» / I. Lowy // *Cien Saude Colet.* – 2019. – Vol. 24. – № 10. – P. 3607-3617.
271. Lu, S. ATF3 contributes to brucine-triggered glioma cell ferroptosis via promotion of hydrogen peroxide and iron / S. Lu, X.Z. Wang, C. He et al. // *Acta Pharmacol Sin.* – 2021. – Vol. 42. – № 10. – P. 1690-1702.
272. Lyn, R.K. Stearoyl-CoA desaturase inhibition blocks formation of hepatitis C virus-induced specialized membranes / R.K. Lyn, R. Singaravelu, S. Kargman et al. // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 4549.
273. Maass, F. Selenium speciation analysis in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease / F. Maass, B. Michalke, D. Willkommen et al. // *J Trace Elem Med Biol.* – 2020. – Vol. 57. – P. 126412.
274. Maggini, S. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course / S. Maggini, A. Pierre, P.C. Calder // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – № 10. – P. 1531.

275. Mamikutty, N. The Establishment of Metabolic Syndrome Model by Induction of Fructose Drinking Water in Male Wistar Rats / N. Mamikutty, Z. C. Thent, S.R. Sapri et al. // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2014. – Vol. 214. – P. 263897.

276. Mandrioli, J. Elevated Levels of Selenium Species in Cerebrospinal Fluid of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients with Disease-Associated Gene Mutations / J. Mandrioli, B. Michalke, N. Solovyev et al. // Neurodegener Dis. – 2017. – Vol. 17. – № 4-5. – P. 171-180.

277. Mangiapane, E. Selenium and selenoproteins: an overview on different biological systems / E. Mangiapane, A. Pessione, E. Pessione // Curr Protein Pept Sci. – 2014. – Vol. 15. – № 6. – P. 598-607.

278. Marcinkowska, M. Multielemental speciation analysis by advanced hyphenated technique – HPLC/ICP-MS: A review / M. Marcinkowska, D. Baralkiewicz // Talanta. – 2016. – Vol. 161. – P. 177-204.

279. Maret, W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes / W. Maret // Met Ions Life Sci. – 2019. – Vol. 19. – P. 231-251.

280. Maret, W. Zinc in pancreatic islet biology, insulin sensitivity, and diabetes / W. Maret // Prev Nutr Food Sci. – 2017. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-8.

281. Maret, W. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W. Maret, H.H. Sandstead // J Trace Elem Med Biol. – 2006. – Vol. 20. – № 1. – P. 3-18.

282. Mattiello, V. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group / V. Mattiello, M. Schmutz, H. Hengartner et al. // Eur J Pediatr. – 2020. – Vol. 179. – № 4. – P. 527-545.

283. Mertz, W. Trace Elements in Human and Animal Nutrition / W. Mertz. – Academic Press, 1988. – 480 p.

284. Michalke, B. Capillary Electrophoresis-Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry / B. Michalke // *Methods Mol Biol.* – 2016. – Vol. 1483. – P. 167-80.
285. Michalke, B. Element speciation definitions, analytical methodology, and some examples / B. Michalke // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2003. – Vol. 56. – № 1. – P. 122-139.
286. Michalke, B. Review on metal speciation analysis in cerebrospinal fluid-current methods and results: a review / B. Michalke, V. Nischwitz // *Anal Chim Acta.* – 2010. – Vol. 682. – № 1-2. –P. 23-36.
287. Milman, N.T. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis / N.T. Milman // *J Nutr Metab.* – 2020. – P. 7373498.
288. Miyata, M. Selenoneine Ameliorates Hepatocellular Injury and Hepatic Steatosis in a Mouse Model of NAFLD / M. Miyata, K. Matsushita, R. Shindo et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1898.
289. Miyata, S. Supplementation of trace elements in the general medicine / S. Miyata // *Nihon Rinsho.* – 2016. – Vol. 74. – № 7. – P. 1074-1086.
290. Mocchegiani, E. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly / E. Mocchegiani, J. Romeo, M. Malavolta et al. // *Age (Dordr).* – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 839-860.
291. Mohammadifard, N. Trace minerals intake: Risks and benefits for cardiovascular health / N. Mohammadifard, K.H. Humphries, C. Gotay et al. // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2019. – Vol. 59. – № 8. – P. 1334-1346.
292. Mojadadi, A. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction / A. Mojadadi, A. Au, W. Salah et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 9. – P.3256.
293. Moleti, M. Nutritional iodine status and obesity / M. Moleti, M. Di Mauro, G. Paola et al. // *Thyroid Res.* – 2021. – Vol. 14. – № 1. –P. 25.

294. Moreno, B. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease / B. Moreno, A.B. Crujeiras, D. Bellido et al. // *Randomized Controlled Trial Endocrine*. – 2016. – Vol. 54. – № 3. – P. 681-690.

295. Morrison, K.E. Animal models built for women's brain health: Progress and potential / K.E. Morrison // *Front Neuroendocrinol*. – 2020. – Vol. 59. – P. 100872.

296. Morrell, A. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease / A. Morrell, S. Tallino, L. Yu et al. // *IUBMB Life*. – 2017. – Vol. 69. – № 4. – P. 263-270.

297. Moulis, J.M. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals / J.M. Moulis // *Biometals*. – 2010. – Vol. 23. – № 5. – P. 877-896.

298. Moussavi, N. Could the Quality of Dietary Fat, and Not Just Its Quantity, Be Related to Risk of Obesity? / N. Moussavi, V. Gavino, O. Receveur // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – P. 7–15.

299. McCarty, M.F. The therapeutic potential of glucose tolerance factor / M.F. McCarty // *Med Hypotheses*. – 1980. – Vol. 6. – № 11. – P. 1177-1189.

300. McFarlin, B.K. Consumption of a high-fat breakfast on consecutive days alters preclinical biomarkers for atherosclerosis / B.K. McFarlin, K.C. Carpenter, A.L. Henning et al. // *Eur J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 71. – № 2. – P. 239-244.

301. Muoio, D.M. Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock / D.M. Muoio // *Cell*. – 2014. – Vol. 159. – № 6. – P. 1253-1262.

302. Muscogiuri, G. European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Muscogiuri, M. El Ghoch, A. Colao et al. // *Meta-Analysis Obes Facts*. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 222-245.

303. Musunuru, K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention / K. Musunuru // *Lipids*. – 2010. – Vol. 45. – № 10. – P. 907-914.
304. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. – 248 p.
305. Nakamura, M.T. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases / M.T. Nakamura, T.Y. Nara // *Annu. Rev. Nutr.* – 2004. – Vol. 24. – P.345-376.
306. Neha, K. Medicinal prospects of antioxidants: A review / K. Neha, M.R. Haider, A. Pathak et al. // *Eur J Med Chem*. – 2019. – Vol. 178. – P. 687-704.
307. Newsholme, P. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes / P. Newsholme, V.F. Cruzat, K.N. Keane et al. // *Biochem J*. – 2016. – Vol. 473. – № 24. – P. 4527-4550.
308. Niki, E. Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems / E. Niki // *Biomed J*. – 2014. – Vol. 37. – № 3. – P. 106-111.
309. Nikkilä, E.A. Induction of hyperglyceridemia by fructose in the rat / E.A. Nikkilä, K. Ojala // *Life Sci*. – 1965. – Vol. 4. – P. 937-943.
310. Niwattisaiwong, S. Iodine deficiency: Clinical implications / S. Niwattisaiwong, K.D. Burman, M. Li-Ng // *Clevel. Clin. J. Med*. – 2017. – Vol. 84. – № 3. – P. 236-244.
311. Noeman, S.A. Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats / S.A. Noeman, H.E. Hamooda, A.A. Baalash // *Diabetol Metab Syndr*. – 2011. – Vol. 3. – № 1. – P. 17.
312. Novelli, E.L. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E.L. Novelli, Y.S. Diniz, C.M. Galhardi et al. // *Lab Anim*. – 2007. – Vol. 41. – № 1. – P. 111-119.

313. Ntambi, J.M. Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism / J.M. Ntambi, M. Miyazaki // *Progress in Lipid Research*. – 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 91-104.

314. Nunes-Souza, V. Aging Increases Susceptibility to High Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome in C57BL/6 Mice: Improvement in Glycemic and Lipid Profile after Antioxidant Therapy / V. Nunes-Souza, C.J. César-Gomes, L.J. Da Fonseca et al. // *Oxid Med Cell Longev*. – 2016. – P. 1987960.

315. Nyavor, Y. Intestinal nerve cell injury occurs prior to insulin resistance in female mice ingesting a high-fat diet / Y. Nyavor, R. Estill, H. Edwards et al. // *Cell Tissue Res*. – 2019. – Vol. 376. – № 3. – P. 325-340.

316. Obsekov, V. Manganese and thyroid function in the national health and nutrition examination survey / V. Obsekov, A. Ghassabian, S. Mukhopadhyay et al. // *Environ Res*. – 2023. – Vol. 222. – P. 115371.

317. Ogden, C.L. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States / C.L. Ogden, M.D. Carroll, B.K. Kit et al. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 26. – № 311. – P. 806.

318. Otani, K. Cardiovascular Characteristics of Zucker Fatty Diabetes Mellitus Rats, an Animal Model for Obesity and Type 2 Diabetes / K.Otani, H. Funada, R. Teranishi et al. // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 8. – P. 4228.

319. Oteiza, P.I. Trace elements in physiology and pathology / P.I. Oteiza // *Biofactors*. – 2010. – Vol. 36. – № 2. – P. 87.

320. Pai, S.A. Chrysin mitigated obesity by regulating energy intake and expenditure in rats / S.A. Pai, E.A. Martis, R.P. Munshi et al. // *J Tradit Complement Med*. – 2019. – Vol. 10. – № 6. – P. 577-585.

321. Palladini, G. Associations between serum trace elements and inflammation in two animal models of nonalcoholic fatty liver disease / G. Palladini, A. Ferrigno, L.G. Di Pasqua et al. // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 12. – P. e0243179.

322. Padilla, M.A. An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices: NHANES 99-02 / M.A. Padilla, M.

Elobeid, D.M. Ruden et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2010. – Vol. 7. – № 9. – P. 3332-3347.

323. Panchal, S.K. Highcarbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats / S.K. Panchal, H. Poudyal, A. Iyer et al. // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2011. – Vol. 57. – № 1. – P.51-64.

324. Pandey, S. Future Perspective of Diabetic Animal Models / S. Pandey, M.C. Dvorakova // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 25-38.

325. Paschou, S.A. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update / S.A. Paschou, E. Bletsas, P.K. Stampouloglou et al. // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 75. – № 3. – P. 672-683.

326. Paton, C.M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase / C.M. Paton, J.M. Ntambi // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 297. – № 1. – P. E28-37.

327. Pelczynska, M. The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders / M. Pelczynska, M. Moszak, P. Bogdanski // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 1714.

328. Peralta-Ramírez, A. Vitamin E protection of obesity-enhanced vascular calcification in uremic rats / A. Peralta-Ramírez, A. Montes de Oca, A.I. Raya et al. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2014. – Vol. 306. – №4. – P. F422-9.

329. Petroni, M.L. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges / M.L. Petroni, L. Brodosi, F. Marchignoli et al. // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 8. – P. 2748.

330. Philips, A. Computational Methods for Prediction of RNA Interactions with Metal Ions and Small Organic Ligands / A. Philips, G. Lach, J.M. Bujnicki // *Methods Enzymol*. – 2015. – Vol. 553. – P. 261-285.

331. Piao, F. Subacute toxic effects of zinc on various tissues and organs of rats / F. Piao, K. Yokoyama, N. Ma et al. // *Toxicol Lett*. – 2003. – Vol. 145. – № 1. – P. 28-35.

332. Piatek, K. Physiological levels of glutathione enhance Zn (II) binding by a Cys4 zinc finger / K. Piatek, A. Hartwig, W. Bal // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2009. – Vol. 389. – № 2. – P. 265-268.
333. Piccinin, E. Role of Oleic Acid in the Gut-Liver Axis: From Diet to the Regulation of Its Synthesis via Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1) / E. Piccinin, M. Cariello, S. De Santis et al. // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 2283.
334. Pickett-Blakely, O. Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis / O. Pickett-Blakely, K. Young, R.M. Carr // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 6. – № 4. – P. 451-462.
335. Poudyal, H. Stearoyl-CoA desaturase: a vital checkpoint in the development and progression of obesity / H. Poudyal, L. Brown // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2011. – Vol. 11. – № 3. – P. 217-231.
336. Prado, E.L. Nutrition and brain development in early life / E.L. Prado, K.G. Dewey // *Nutr Rev.* – 2014. – Vol. 72. – № 4. – P. 267-284.
337. Prince, M.R.U. *Amaranthus spinosus* Attenuated Obesity-Induced Metabolic Disorders in High-Carbohydrate-High-Fat Diet-Fed Obese Rats / S.M.N.K. Zihad, P. Ghosh et al. // *Front Nutr.* – 2021. – Vol. 8. – P. 653918.
338. Qiu, F. The role of iron metabolism in chronic diseases related to obesity / F. Qiu, L. Wu, G. Yang et al. // *Mol Med.* – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 130.
339. Rabajczyk, A. Speciation of iron in the aquatic environment / A. Rabajczyk, J. Namiesnik // *Water Environ Res.* – 2014. – Vol. 86. – № 8. – P. 741-758.
340. Radenkovic, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art / M. Radenkovic, M. Stojanovic, M. Prostran // *Pharmacol Toxicol Methods.* – 2016. – Vol. 78. – P. 13-31.
341. Raghavan, V. Relevance of Haematologic Parameters in Obese Women with or without Metabolic Syndrome / V. Raghavan, D. Gunasekar, K.R. Rao et al. // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – Vol. 10. – № 5. – P. EC11-16.

342. Rahman, M.M. Cardamom powder supplementation prevents obesity, improves glucose intolerance, inflammation and oxidative stress in liver of high carbohydrate high fat diet induced obese rats / M.M. Rahman, M. N. Alam, A. Ulla et al. // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 151.

343. Rakic, A. Trace elements in different tissues in aging rats / A. Rakic, I.D. Milovanovich, A.M. Trbovich et al. // *J Trace Elem Med Biol.* – 2020. – Vol. 62. – P. 126604.

344. Rathinasamy, J.I.R.A. Antiobesity Effect of Biochanin-A: Effect on Trace Element Metabolism in High Fat Diet-Induced Obesity in Rats / J.I.R.A. Rathinasamy, V.V.S. Uddandrao, N. Raveendran et. al. // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 21-30.

345. Rees, D.A. Animal models of diabetes mellitus / D.A. Rees, J.C. Alcolado // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22. – № 4. – P. 359-370.

346. Rekhi, H. A Review on Recent Applications of High-Performance Liquid Chromatography in Metal Determination and Speciation Analysis / H. Rekhi, S. Rani, N. Sharma et al. // *Crit Rev Anal Chem.* – 2017. – Vol. 47. – № 6. – P. 524-537.

347. Riaz, M.A. Assessment of metals induced histopathological and gene expression changes in different organs of non-diabetic and diabetic rats / M.A. Riaz, Z.U. Nisa, M.S. Anjum et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 5897.

348. Rodriguez, M. Energy-Dense Diets and Mineral Metabolism in the Context of Chronic Kidney Disease–Metabolic Bone Disease (CKD-MBD) / M. Rodriguez, E. Aguilera-Tejero // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – № 12. – P. 1840.

349. Rothenberg, S.E. The influence of obesity on blood mercury levels for U.S. non-pregnant adults and children: NHANES 2007–2010 / S.E. Rothenberg, S.A. Korrnick, R. Fayad // *Environ. Res.* – 2015. – Vol. 138. – P. 173–180.

350. Saba, S. Assessment of heavy metals by ICP-OES and their impact on insulin stimulating hormone and carbohydrate metabolizing enzymes / S. Saba, M.S.H. Akash, K. Rehman et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2020. – Vol. 47. – № 10. – P. 1682-1691.

351. Saito, Y. Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response – The regulatory role of selenoprotein and vitamin E / Y. Saito // *Arch Biochem Biophys.* – 2021. – Vol. 703. – P. 108840.
352. Saklayen, M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome / M.G. Saklayen // *Current Hypertension Reports.* – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 12.
353. Sampath, H. Role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Skin Integrity and Whole Body Energy Balance / H. Sampath, J.M. Ntambi // *Journal of Biological Chemistry.* – 2014. – Vol. 289. – № 5. – P. 2482-2488.
354. Samson, S.L. Metabolic Syndrome / S.L. Samson, A.J. Garber // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 43. – № 1. – P. 1-23.
355. Sanchez, M. Iron chemistry at the service of life / M. Sanchez, L. Sabio, N. Galvez et al. // *IUBMB Life.* – 2017. – Vol. 69. – № 6. – P. 382-388.
356. Sandoval-Acuna, C. Targeting Mitochondrial Iron Metabolism Suppresses Tumor Growth and Metastasis by Inducing Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy / C. Sandoval-Acuna, N. Torrealba, V. Tomkova et al. // *Cancer Res.* – 2021. – Vol. 81. – № 9. – P. 2289-2303.
357. Sanna, A. Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis / A. Sanna, D. Firinu, P. Zavattari et al. // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 68.
358. Saraiva, M. Development and validation of a single run method based on species specific isotope dilution and HPLC-ICP-MS for simultaneous species interconversion correction and speciation analysis of Cr(III)/Cr(VI) in meat and dairy products / M. Saraiva, R. Chekri, A. Leufroy et al. // *Talanta.* – 2021. – Vol. 222. – P. 121538.
359. Schiavo, L. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis / L. Schiavo, L. Busetto, M. Cesaretti et al. // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – № 30. – P. 3330-3346.

360. Schmidt, L. A feasible method for As speciation in several types of seafood by LC-ICP-MS/MS / L. Schmidt, J.A. Landero, D.L.R. Novo et al. // Food Chem. – 2018. – Vol. 255. – P. 340-347.
361. Sengupta, P. The laboratory rat: relating its age with human's / P. Sengupta // Int. J. Prev. Med. – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 624-630.
362. Sharma, S. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes / S. Sharma, R.P. Agrawal, M. Choudhary et al. // J Trace Elem Med Biol. – 2011. – Vol. 25. – № 3. – P. 149-153.
363. Shechter, M. Magnesium and cardiovascular system / M. Shechter // Magnes Res. – 2010. – Vol. 23. – № 2. – P. 60-72.
364. Shen, J. Structure and Mechanism of a Unique Diiron Center in Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase / J. Shen, G. Wu, A.L. Tsai et al. // J Mol Biol. – 2020. – Vol. 432. – № 18. – P. 5152-5161.
365. Shi, Y. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome International Journal of Molecular Sciences / Y. Shi, Y. Zou, Z. Shen, et al. // Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – №7. – P. 2612.
366. Shibazaki, S. Copper deficiency caused by excessive alcohol consumption / S. Shibazaki, S. Uchiyama, K. Tsuda et al. // BMJ Case Reports. – 2017. – Vol. 2017. – P. bcr-2017-220921.
367. Shimada, B.K. The Impact of Selenium Deficiency on Cardiovascular Function / B.K. Shimada, N. Alfulaij, L.A. Seale // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 19. – P. 10713.
368. Shumakova, A.A. Content of essential and toxic trace elements in organs of obese Wistar and Zucker leprfa rats receiving quercetin / A.A. Shumakova, V.A. Shipelin, N.V. Trusov et al. // J Trace Elem Med Biol. – 2021. – Vol. 64. – P. 126687.
369. Siddiqui, K. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes / K. Siddiqui, N. Bawazeer, S.S. Joy // Scientific World Journal. – 2014. – Vol. 2014. – P. 461591.

370. Simcox, J.A. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis / J.A. Simcox, T.C. Mitchell, Y. Gao et al. // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64. – № 4. – P. 1108-1119.

371. Skalnaya, M. G. Serum copper, zinc, and iron levels, and markers of carbohydrate metabolism in postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes mellitus / M. G. Skalnaya, A. V. Skalny, A. A. Tinkov // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 43. – C. 46-51.

372. Skalnaya, M.G. Hair trace element contents in women with obesity and type 2 diabetes / M.G. Skalnaya, V.A. Demidov // *J Trace Elem Med Biol*. – 2007. – Vol. 21 (Suppl 1). – P. 59-61.

373. Smith, K.T. Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine / K.T. Smith, M.L. Failla, R.J. Cousins // *Biochem J*. – 1979. – Vol. 184. – № 3. – P. 627-633.

374. Smith, R.L. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease / R.L. Smith, M.R. Soeters, R.C.I. Wust et al. // *Endocr Rev*. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 489-517.

375. Soares, M.P. Macrophages and Iron Metabolism / M.P. Soares, I. Hamza // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44. – № 3. – P. 492-504.

376. Softic, S. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling / S. Softic, M.K. Gupta, G.X. Wang et al. // *J Clin Invest*. – 2018. – Vol. 128. – P. 1199.

377. Solovyev, N. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements / N. Solovyev, F. Vanhaecke, B. Michalke // *J Trace Elem Med Biol*. – 2019. – Vol. 56. – P. 69-80.

378. Solovyev, N.D. Analytical aspects and biomedical applications of selenium speciation / N.D. Solovyev, B. Michalke // *J Chromatogr Sep Tech (Conference: 4th World Congress on Mass Spectrometry, London, UK)*. – 2017. – Vol. 8. – № 3 (Suppl).

379. Song, Z. Calcium signaling pathways: Key pathways in the regulation of obesity / Z. Song, Y. Wang, F. Zhang et al. // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 2768.
380. Sonnweber, T. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption / T. Sonnweber, C. Röss, M. Nairz et al. // *J Nutr Biochem.* – 2012. – Vol. 23. – № 12. – P. 1600-1608.
381. Soomro, M.H. Exposure to heavy metals during pregnancy related to gestational diabetes mellitus in diabetes-free mothers / M.H. Soomro, N. Baiz, G. Huel et al. // *Sci Total Environ.* – 2019. – Vol. 656. – P. 870-876.
382. Sorrenti, S. Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond / S. Sorrenti, E. Baldini, D. Pironi et al. // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 4469.
383. Speakman, J.R. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints / J.R. Speakman // *Annu Rev Nutr.* – 2013. – Vol. 33. – № 1. – P. 289-317.
384. Srinivas, N.R. Strategies for preclinical pharmacokinetic investigation in streptozotocin-induced diabetes mellitus (DMIS) and alloxan-induced diabetes mellitus (DMIA) rat models: case studies and perspectives / N.R. Srinivas // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* – 2015. – Vol. 40. – № 1. – P. 1-12.
385. Stahel, P. The atherogenic dyslipidemia complex and novel approaches to cardiovascular disease prevention in diabetes / P. Stahel, C. Xiao, R.A. Hegele et al. // *Can J Cardiol.* – 2018. – Vol. 34. – P. 595–604.
386. Stanley, A.Y. Anemia in Pregnancy: Screening and Clinical Management Strategies / A.Y. Stanley, J.B. Wallace, A.M. Hernandez et al. // *MCN Am J Matern Child Nurs.* – 2022. – Vol. 47. – № 1. – P. 25-32.
387. Steinbrenner, H. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities / H. Steinbrenner, L.H. Duntas, M.P. Rayman et al. // *Redox Biol.* – 2022. – Vol. 50. – P. 102236.
388. Stojisavljevic, A. Assessment of trace metal alterations in the blood, cerebrospinal fluid and tissue samples of patients with malignant brain tumors / A.

Stojsavljevic, L. Vujotic, B. Rovcanin et al. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 3816.

389. Studer, J.M. Functions of manganese in reproduction / J.M. Studer, W.P. Schweer, N.K. Gabler et al. // *Anim Reprod Sci.* – 2022. – Vol. 238. – P. 106924.

390. Suksomboon, N. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes / N. Suksomboon, N. Poolsup, A. Yuwanakorn // *J Clin Pharm Ther.* – 2014. – Vol. 39. – № 3. – P. 292-306.

391. Sumneang, N. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes / N. Sumneang, N. Siri-Angkul, S. Kumfu et al. // *Arch Biochem Biophys.* – 2020. – Vol. 680. – P. 108241.

392. Sun, Q. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women / Q. Sun, R.M. van Dam, W.C. Willett et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – № 4. – P. 629-634.

393. Suriano, F. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin / F. Suriano, S. Vieira-Silva, G. Falony et al. // *Microbiome.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 147.

394. Sweazea, K.L. Comparison of mechanisms involved in impaired vascular reactivity between high sucrose and high fat diets in rats / K.L. Sweazea, M. Lekic, B.R. Walker // *Nutrition & Metabolism.* – 2010. – Vol. 7. – P. 48.

395. Takatani-Nakase, T. Zinc transporters and the progression of breast cancers / T. Takatani-Nakase // *Biol Pharm Bull.* – 2018. – Vol. 41. – № 10. – P. 1517-1522.

396. Takaya, K. Molecular cloning of rat leptin receptor isoform complementary DNAs--identification of a missense mutation in Zucker fatty (fa/fa) rats / K. Takaya, Y. Ogawa, N. Isse et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1996. – Vol. 225. – № 1. – P. 75-83.

397. Tako, E. Dietary Trace Minerals / E. Tako // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – № 11. – P. 2823.

398. Tan, S.H. Critical role of SCD1 in autophagy regulation via lipogenesis and lipid rafts-coupled AKTFOXO1 signaling pathway / S.H. Tan, G. Shui, J. Zhou et al. // *Autophagy*. – 2014. – Vol. 10. – P. 226-242.

399. Tao, L. Dexmedetomidine ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by targeting SCD1 in obesity mice / L. Tao, X. Guo, M. Xu et al. // *Pharmacol Res Perspect*. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. e00700.

400. Tappy, L. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? / L. Tappy, K.A. Le // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 36. – № 6. – P. 554-560.

401. Taskinen, M.R. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome / M.R. Taskinen, C.J. Packard, J. Boren // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 9. – P. 1987.

402. Templeton, D.M. Guidelines for terms related to chemical speciation and fractionation of elements: definitions, structural aspects and methodical approaches / D.M. Templeton, F. Ariese, R. Cornelis et al. // *Pure Appl. Chem*. – 2000. – Vol. 72. – № 8. – P. 1453-1470.

403. Tibori, K. Molecular Mechanisms Underlying the Elevated Expression of a Potentially Type 2 Diabetes Mellitus Associated SCD1 Variant / K. Tibori, G. Orosz, V. Zambo et al. // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 11. – P. 6221.

404. Tinkov, A.A. Mercury and metabolic syndrome: a review of experimental and clinical observations / A.A. Tinkov, O.P. Ajsuvakova, M.G. Skalnaya et al. // *BioMetals*. – 2015. – Vol. 28. – P. 231-254.

405. Tinkov, A.A. The role of cadmium in obesity and diabetes / Tinkov A.A., T. Filippini, O.P. Ajsuvakova et al. // *Sci Total Environ*. – 2017. – Vol. 601-602. – P. 741-755.

406. Tobey, T.A. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics, and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man / T.A. Tobey, M. Greenfield, F. Kraemer // *Metabolism*. – 1981. – Vol. 30. – P. 165–171.

407. Vazquez, M. Toxic trace elements at gastrointestinal level / M. Vazquez, M. Calatayud, C.J. Piedra et al. // *Food Chem Toxicol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 163-175.

408. Velasco, M. Metabolic syndrome induces changes in KATP-channels and calcium currents in pancreatic β -cells / M. Velasco, C. Larque, G. Gutierrez-Reyes et al. // *Islets.* – 2012. – Vol. 4. – № 4. – P. 302-311.

409. Vinceti, M. Cerebrospinal fluid of newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis patients exhibits abnormal levels of selenium species including elevated selenite / M. Vinceti, N. Solovyev, J. Mandrioli et al. // *Neurotoxicology.* – 2013. – Vol. 38. – P. 25-32.

410. Vitti, P. Iodine deficiency disorders in Europe / P. Vitti, T. Rago, F. Aghini-Lombardi et al. // *Public Health Nutr.* – 2001. – Vol. 4. – № 2B. – P. 529–535.

411. Vogiatzis, C.G. Tandem mass spectrometry in metallomics and the involving role of ICP-MS detection: a review / C.G.Vogiatzis, G.A. Zachariadis // *Analytica Chimica Acta.* – 2014. – Vol. 819. – P. 1-14.

412. Vujkovic, M. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis / M. Vujkovic, J.M. Keaton, J.A. Lynch et al. // *Nat Genet.* – 2020. – Vol. 52. – № 7. – P. 680-691.

413. Wang, B. Leptin- and Leptin Receptor-Deficient Rodent Models: Relevance for Human Type 2 Diabetes / B. Wang, C.P. Chandrasekera, J.J. Pippin // *Curr Diabetes Rev.* – 2014. – Vol. 10. – № 2. – P. 131–145.

414. Wang, J. Characterization of HSCD5, a novel human stearyl-CoA desaturase unique to primates / J. Wang, L. Yu, R.E. Schmidt et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2005. – Vol. 332. – № 3. – P. 735-742.

415. Wang, N. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant / N. Wang, H.Y. Tan, S. Li et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7478523.

416. Wang, P. The effects of endoplasmic-reticulum-resident selenoproteins in a nonalcoholic fatty liver disease pig model induced by a high-fat diet / P. Wang, Z. Lu, M. He et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 3. – P. 692.
417. Wang, W. Dietary iron and vitamins in association with mortality / W. Wang, J. Gao, N. Li et al. // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40. – № 4. – P. 2401-2409.
418. Wang, X. Associations of cumulative exposure to heavy metal mixtures with obesity and its comorbidities among U.S. adults in NHANES 2003-2014 / X. Wang, B. Mukherjee, S.K. Park // *Environ Int*. – 2018. – Vol. 121. – № Pt 1. – P. 683-694.
419. Wessels, I. Zinc as a gatekeeper of immune function / I. Wessels, M. Maywald, L. Rink // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – № 12. – P. 1286.
420. WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality. – 2019.
421. Willkommen, D. Metabolomic investigations in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease / D. Willkommen, M. Lucio, F. Moritz et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 12. – P. e0208752.
422. Wintergerst, E.S. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function / E.S. Wintergerst, S. Maggini, D.H. Hornig // *Ann Nutr Metab*. – 2007. – Vol. 51. – № 4. – P. 301-323.
423. Witjaksono, F. Comparison of low calorie high protein and low calorie standard protein diet on waist circumference of adults with visceral obesity and weight cycling / F. Witjaksono, J. Jutamulia, N.G. Annisa et al. // *Randomized Controlled Trial BMC Res Notes*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 674.
424. Wolf, F.I. Chemistry and biochemistry of magnesium / F.I. Wolf, A. Cittadini // *Mol Aspects Med*. – 2003. – Vol. 24. – № 1-3. – P. 3-9.
425. Wolonciej, M. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes / M. Wolonciej, E. Milewska, W. Roszkowska-Jakimiec // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2016. – Vol. 70. – № 0. – P. 1483-1498.
426. Woodside, J.V. Iodine status in UK-An accidental public health triumph gone sour // J.V. Woodside, K.R. Mullan // *Clin. Endocrinol*. – 2021. – Vol. 94. – № 4. – P. 692–699.

427. Wu-Peng, X.S. Phenotype of the obese Koletsy (f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma-to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsy obese rat / X.S. Wu-Peng, S.C.J. Chua, N. Okada, et al. // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46. – № 3. – P. 513-518.
428. Xie, Y. Ferroptosis: process and function / Y. Xie, W. Hou, X. Song et al. // *Cell Death Differ*. – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. 369-379.
429. Xu, L. Trace elements differences in the depression sensitive and resilient rat models / L. Xu, S. Zhang, W. Chen et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2020. – Vol. 529. – № 2. – P. 204-209.
430. Yamada, S. Membrane excitabilities in neonatal rat mesencephalic trigeminal neurons under dietary zinc deficiency / S. Yamada, S. Tanaka, S. Seki et al. // *J Oral Sci*. – 2021. – Vol. 63. – № 3. – P. 242-246.
431. Yang, A.M. Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction / A.M. Yang, K. Lo, T.Z. Zheng et al. // *Chronic Dis Transl Med*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 251-259.
432. Yao, X. Zinc, selenium and chromium co-supplementation improves insulin resistance by preventing hepatic endoplasmic reticulum stress in diet-induced gestational diabetes rats / X. Yao, R. Liu, X. Li et al. // *J Nutr Biochem*. – 2021. – Vol. 96. – P. 108810.
433. Yu, S. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats / S.Yu, Y. Cheng, L. Zhang et al. // *Stem Cell Res Ther*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 333.
434. Zelko, I.N. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression / I.N. Zelko, T.J. Mariani, R.J. Folz // *Free Radic Biol Med*. – 2002. – Vol. 33. – № 3. – P. 337-349.

435. Zhang, Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei et al. // *Nature*. – 1994. – Vol. 372. – № 6505. – P. 425-432.

436. Zhao, F. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis / F. Zhao, D. Pan, N. Wang et al. // *Biol Trace Elem Res*. – 2022. – Vol. 200. – № 2. – P. 516-525.

437. Zheng, W. Systemic impact of trace elements on human health and diseases: Nutrition, toxicity, and beyond // *J Trace Elem Med Biol*. – 2020. – Vol. 62. – P. 126634.

438. Zhou, O. Comparison of Chromium and Iron Distribution in Serum and Urine Among Healthy People and Prediabetes and Diabetes Patients / O. Zhou, W. Guo, Y. Jia et al. // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 3801639.

439. Zielinska, M. The Mediterranean Diet and the Western Diet in Adolescent Depression-Current Reports / M. Zielinska, E. Luszczki, I. Michonska et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 20. – P. 4390.