

УДК 543.05; 543.51

ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫЯВЛЕННОЙ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

П.С. Новиков^{1*}, Н.А. Черевко¹, С.Э. Кондаков², Е.С. Ихалайнен³

(¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; ²ФГБОУ ВПО «МГУ имени М.В. Ломоносова»; ³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; *e-mail: pavel.n1234@yandex.ru)

Рассмотрена роль минеральных макро- и микроэлементов у пациентов с пищевой гиперчувствительностью, проведена оценка их вклада в развитие метаболических нарушений. Проведен сравнительный анализ концентрации 29 макро- и микроэлементов с одновременной оценкой иммунологических и биохимических показателей у пациентов с повышенным индексом массы тела в сравнении с волонтерами, имеющими нормальный индекс массы тела. Установлена связь между показателями липидного профиля в сыворотке крови и концентрацией свинца в образцах волос: Pb и холестерина ($R_s = 0,38, p < 0,05$), Pb и ЛПНП ($R_s = 0,33, p < 0,05$), Pb, а также индекса атерогенности ($R_s = 0,34; p < 0,05$). Выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ПЛ-6 в сыворотке крови и цинком в образцах волос ($R_s = -0,45; p < 0,05$), а также корреляционная связь между гиперчувствительностью к молочным продуктам и концентрацией кальция в образцах волос: Ca и IgG к казеину ($R_s = -0,54; p < 0,05$), Ca и IgG к коровьему молоку ($R_s = -0,36; p < 0,05$), Ca и IgG к творогу ($R_s = -0,52; p < 0,05$). Результаты данной работы показывают роль макро- и микроэлементов как значимых предикторов в развитии метаболических нарушений.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, пищевая гиперчувствительность, метаболический синдром, хроническое воспаление.

В последнее время появились экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что дисбаланс минеральных макро- и микроэлементов способен нарушить биоэлементный гомеостаз, а это может привести к дезорганизации практически всех обменных процессов в организме [1, 2].

Однако существует много противоречивой информации о роли и значимости различных макро- и микроэлементов в развитии заболеваний и патологических процессов при метаболическом синдроме (МС). Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». К основным признакам МС относятся абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипогонадизм и хроническое воспаление. Ранее [3] было установлено, что в патогенезе хронического воспаления при МС наблюдается дисбаланс в структуре «мукозальный иммунитет – микробиота», при этом изменяются клеточно-гуморальные реакции адаптивного иммунитета, направленные на поддержание «по-

стоянства своего» и элиминацию «измененного своего».

Цель настоящей работы – изучение особенностей минерального профиля у пациентов с выявленной пищевой гиперчувствительностью и метаболическими нарушениями.

Материалы и методы исследования

Материалом для изучения служили образцы волос и венозная кровь волонтеров исследуемой и контрольной групп.

Волонтеры исследуемой группы: женщины ($n = 10$) и мужчины ($n = 10$) 20–55 лет, с индексом массы тела (далее ИМТ) > 27 ; обхват талии (ОТ) женщин > 80 см, ОТ мужчин > 94 см. Волонтеры, имеющие ИМТ > 27 , были включены в исследуемую группу потому, что у таких пациентов появляется заметный рост частоты развития гипертонии, болезней сердца и диабета [4]. Критерий исключения для добровольцев исследуемой группы – наличие онкологических заболеваний, а также аллергических и аутоиммунных заболеваний средней и тяжелой формы в анамнезе.

Волонтеров контрольной группы: женщины ($n = 10$) и мужчины ($n = 10$) 20–55 лет; $18,5 < \text{ИМТ} < 25,0$ ($n = 20$).

Все волонтеры подписывали информированное согласие для исследований, заполняли специальные анкеты, проходили взвешивание, получали клиническую консультацию врачей (иммунолога-аллерголога, эндокринолога). Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Регистрационный номер: 5880. Дата регистрации: 16.04.2018).

Для определения макро- и микроэлементов в качестве биологического материала использовали образцы, которые представляли собой пряди волос с затылочной области длиной 3–4 см, срезанные на расстоянии 1–2 см от корня волос. Общая масса пробы волос составляла не менее 1 г. Все пробы отбирали с условием, что с момента окрашивания или химической завивки волос прошло не менее месяца.

Содержание минеральных элементов в образцах определяли на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой «Alligent-7700х ICP-MS», используя методику извлечения микроэлементов из биологического материала, аналогичную описанной ранее для сухих пятен крови [4]. В полипропиленовую пробирку помещали $1,0 \pm 0,01$ г волос, добавляли 5 мл азотной кислоты и растворяли без нагревания и использования микроволновых систем. Для проведения измерений образцы разбавляли в 10, 100 и 500 раз 2% -м раствором азотной кислоты.

Определение холестерина, триглицеридов, ЛПВП, глюкозы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, альбумина, креатинина, осуществляли с помощью биохимического анализатора «Accent 200» и диагностических наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск). На основании полученных величин проводили расчет ЛПНП, индексов атерогенности и Homa-IR .

Определение концентрации интерферона-гамма, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, инсулина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Cloud-Clone Corp» (США).

Диагностику нарушений иммунологической толерантности проводили на основе многокомпонентного ИФА к 111 тестируемым пищевым антигенам (пАГ). Маркером служила концентрация специфических иммуноглобулинов G (sIgG) к конкретному пАГ. Для определения индиви-

дуальных кластеров пАГ с признаками сформированной гиперчувствительности в адаптивном иммунном ответе у обследованного использовали программное обеспечение «Имунохелс» [РУ № РЗН 2020/9970].

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica v6.0, SPSS 19.0 с помощью U-критерия Манна–Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по концентрации токсичных, потенциально токсичных, условно эссенциальных и эссенциальных элементов в образцах волос волонтеров исследуемой и контрольной групп (Ме (P25-P75)) представлены в табл. 1, 2. Из приведенных данных видно, что наблюдается статистически значимое повышение концентрации свинца и снижение содержания цинка у людей с повышенной массой тела. При сравнении других показателей волонтеров с разным ИМТ было выявлено, что в группе обследованных пациентов с повышенными значениями ИМТ и ОТ (как мужчин, так и женщин) концентрация холестерина, триглицеридов, ЛПНП, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-17 (ИЛ-17), глюкозы, АЛТ, инсулина, а также индексы инсулинорезистентности и атерогенности были статистически значимо повышены по сравнению с таковыми у волонтеров с нормальным ИМТ, а концентрация ЛПВП снижена ($p < 0,05$).

В ходе исследования выявлена статистически значимая корреляция между показателями липидного профиля в сыворотке крови и концентрацией свинца в образцах волос: Pb и холестерин ($R_s = 0,38$; $p < 0,05$), Pb и ЛПНП ($R_s = 0,33$; $p < 0,05$), Pb и индекс атерогенности ($R_s = 0,34$; $p < 0,05$). Установлены обратные статистически значимые связи: между значениями концентрации лития и глюкозы ($R_s = -0,44$; $p < 0,05$), а также между концентрацией цинка и ИЛ-6 ($R_s = -0,45$; $p < 0,05$).

При сопоставлении данных по концентрации макро и микроэлементов с данными пищевой гиперчувствительности нами впервые обнаружена обратная связь между гиперчувствительностью к молочным продуктам (концентрацией суммарного специфического IgG) и концентрацией кальция в образцах волос: Ca и IgG к пАГ казеину ($R_s = -0,54$; $p < 0,05$), Ca и IgG к пАГ коровьего молока ($R_s = -0,36$; $p < 0,05$), Ca и IgG к пАГ творога ($R_s = -0,52$; $p < 0,05$).

Т а б л и ц а 1

Значения концентраций токсичных, потенциально токсичных и условно эссенциальных элементов в образце волос волонтеров исследуемой и контрольной групп (Ме (P25-P75))

Элемент \ Показатель	Референтные значения (мкг/г)	Волонтеры с нормальным ИМТ ($n = 20$)	Волонтеры с повышенным ИМТ ($n = 20$)
		Ме (P25-P75)	
Мышьяк	<1	0,4(0,2–0,8)	0,75(0,1–5,0)
Олово	<3	0,17(0,06–0,41)	0,25(0,1–0,6)
Никель	<2	0,14(0,1–0,47)	0,18(0,1–0,3)
Ванадий	0,005–0,1	0,01(0,01–0,04)	0,02(0,01–0,03)
Кремний	11–70	23(8,5–33)	24(12–48)
Свинец	<5	0,33(0,23–0,67)	0,64(0,35–1)*
Кадмий	<0,25	0,045(0,02–0,1)	0,08(0,037–0,1)
Алюминий	<25	6(3,2–12)	8,35(2–12)
Цирконий	<2	0,02(0,01–0,09)	0,035(0,02–0,1)
Серебро	<1,5	0,07(0,04–0,13)	0,11(0,06–0,5)
Титан	0,5–0,8	1,5(0,45–6)	1,2(0,3–4,2)
Сурьма	<0,3	0,042(0,01–0,11)	0,035(0,01–0,1)
Барий	<6	1,4(0,4–2,2)	0,75(0,5–3,1)
Висмут	<2	0,034(0,014–0,1)	0,035(0,01–0,1)
Вольфрам	<0,1	0,07(0,06–0,14)	0,1(0,03–0,3)
Бериллий	0,005–0,01	0,01(0,007–0,02)	0,01(0,01–0,01)
Стронций	<30	2,2(0,77–4,1)	1,25(0,67–5,6)
Бор	<5	0,01(0,005–0,03)	0,025(0,006–0,04)
Литий	<0,1	0,07(0,036–0,11)	0,115(0,04–0,2)

* $p < 0,05$ (по сравнению с контрольной группой).

По нашему мнению, полученная в исследовании связь между повышением концентрации свинца и развитием атерогенных изменений имеет несколько объяснений. Свинец способен вызывать аномальный метаболический статус через метилирование ДНК, которое регулирует важные гены, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы. Также повышенная концентрация свинца в организме активирует ферменты биосинтеза холестерина, влияет на снижение активности ферментов, участвующих в катаболизме

холестерина (7 α -гидроксилазы), что в итоге приводит к повышению концентрации холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности соответственно [6]. Результаты обратной корреляции между концентрацией лития и глюкозы предположительно объясняются данными литературы о роли лития в повышении чувствительности клеточных рецепторов к инсулину, а также важной ролью в регуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [7, 8]. Данные о связи концентраций цинка и ИЛ-6, по нашему

Т а б л и ц а 2

Значения концентрации эссенциальных элементов в образце волос волонтеров исследуемой и контрольной групп (Me (P25-P75))

Элемент \ Показатель	Референтные значения (мкг/г)	Волонтеры с нормальным ИМТ ($n = 20$)	Волонтеры с повышенным ИМТ ($n = 20$)
		Me (P25-P75)	
Кальций	250–4000	1746(538–2100)	769(383–1920)
Магний	25–500	119(52–172)	71(47–160)
Фосфор	120–250	163(135–250)	197(158–241)
Железо	7–70	7,4(4,3–15,1)	9,7(4,6–21)
Цинк	140–500	240(202–462)	205(125–338)*
Медь	9–50	9(5–15,3)	7,8(5,6–15)
Марганец	0,25–7	1,5(0,8–2,5)	0,95(0,5–2)
Кобальт	0,004–0,3	0,03(0,01–0,1)	0,05(0,02–0,1)
Хром	0,04–1	0,1(0,04–0,2)	0,1(0,06–0,2)
Молибден	0,005–0,1	0,01(0,01–0,014)	0,01(0,007–0,1)

* $p < 0,05$ (по сравнению с контрольной группой).

нению, подтверждают, что цинк оказывает существенное влияние на иммунную систему через цинк-зависимые белки-рецепторы, пролиферацию Т-лимфоцитов, синтез пептидов тимуса. В условиях дефицита цинка формируется состояние комбинированных иммунодефицитов с дисбалансом клеточных показателей иммунитета и возрастных метаболических нарушений [9].

Корреляция связи показателей пищевой гиперчувствительности к кластерам молочных продуктов, полученная в нашем исследовании, и снижение концентрации кальция в организме волонтеров с ИМТ > 27 , можно объяснить особенностями процессов пищеварения. В молочных продуктах содержится большое количество кальция, но при наличии у человека возрастных (или генетических) признаков, связанных с нарушением синтеза фермента лактазы и эффективным перевариванием казеина в желудке, наблюдаются атрофические изменения слизистой желудка и зачастую снижение кислотности. Это в свою очередь приводит к нарушению переваривания молочных продуктов, в результате чего формируются транзиторные нарушения пищевой толерантности к ПАГ молочного кластера [5].

Как известно, пищевые АГ элиминируются IgG-опосредованными механизмами в составе ЦИК через РЭС. Они вносят свой вклад в формирование хронического воспаления, приводя к появлению пищевой гиперчувствительности и последующему развитию метаболического синдрома [4].

Таким образом, у пациентов с повышенной массой тела и абдоминальным ожирением наблюдается ряд корреляций между избытком или недостатком определенных микро- и макроэлементов (свинец, цинк, литий) и комплексом факторов, способных запустить иммунное воспаление и метаболические нарушения. Дисбаланс минеральных элементов может стать как триггером в развитии хронического воспаления и метаболических нарушений, так и одним из патогенетических звеньев развития метаболического синдрома, обусловленного IgG-опосредованной пищевой гиперчувствительностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Медицинского объединения «Центр семейной медицины» (г. Томск).

Конфликта интересов нет.

Дополнительных материалов нет.

Дополнительной информации нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Demidov V.A. et al. // J. Elementology. 2015. Vol. 21. N 1. P. 211.
2. Demerdash H.M. // *Obes Res Open J.* 2015. Vol. 2. N 3. P. 98.
3. Novikov P.S. // *Acta biomedical scientifica.* 2019. N 3. P. 18 (in Russian).
4. Drogobuzhskaya S.V., Kondakov S.E., Belisheva N.K., Novikov A.I., Ihalainen E.S. // *Moscow University Chemistry Bulletin.* 2021. Vol. 76. N 1. P. 61.
5. Novikov P.S., Cherevko N.A., Skirnevskaya A.V., Kondakov S.E. et al. // *Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies.* 2018. N 2. P. 310.
6. Sun H., Wang N., Nie X. // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. N 1. P. 102.
7. Ozerdem A., Ceylan D., Targitay B. // *Current Drug Metabolism.* 2018. Vol. 19. N 8. P. 653.
8. Edward J.M., Sakamoto K., Armit L.J. et al. // *EMBO J.* 2005. Vol. 24. N 8. P. 1571.
9. Vardatsikos G., Pandey N.R., Srivastava A.K. // *J. inorganic biochemistry.* 2013. Vol. 11. N 6. P. 45.

Поступила в редакцию 11.05.2021

Получена после доработки 14.05.2021

Принята к публикации 20.05.2021

EVALUATION OF THE MINERAL STATUS IN PATIENTS WITH FOOD HYPERSENSITIVITY AND METABOLIC DISORDERS

P.S. Novikov^{1*}, N.A. Cherevko¹, S.E. Kondakov², E.S. Ihalainen³

(¹Siberian State Medical University; ²Moscow State University M.V. Lomonosov; ³National Research Tomsk State University; *e-mail: pavel.n1234@yandex.ru)

The paper considers the role of mineral elements in patients with food hypersensitivity with an assessment of their contribution to the development of metabolic disorders. In the course of the study, a comparative analysis of the concentration of 29 macro- and microelements with a simultaneous assessment of immunological and biochemical parameters in patients with an increased body mass index was compared with volunteers with a normal body mass index. We established relationships between serum lipid profile and lead (Pb) concentration in hair samples: Pb and cholesterol ($R_s = 0.38$; $p < 0.05$), Pb and LDL ($R_s = 0.33$; $p < 0.05$), Pb and atherogenicity index ($R_s = 0.34$, $p < 0.05$). An inverse correlation was found between serum IL-6 concentrations and zinc in hair samples ($R_s = -0.45$, $p < 0.05$), as well as a correlation between milk hypersensitivity and calcium (Ca) concentration in hair samples: Ca and IgG to casein ($R_s = -0.54$; $p < 0.05$), Ca and IgG to cow's milk ($R_s = -0.36$; $p < 0.05$), Ca and IgG to cottage cheese ($R_s = -0.52$; $p < 0.05$). The results of this work show the role of macro- and microelements as significant predictors in the development of metabolic disorders.

Key words: macro- and microelements, food hypersensitivity, metabolic syndrome, chronic inflammation.

Сведения об авторах: Новиков Павел Сергеевич – соискатель, кафедра патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, врач-КЛД клинико-диагностической лаборатории, МО ЦСМ, г. Томск, Россия (pavel.n1234@yandex.ru); Черевко Наталья Анатольевна – профессор кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, докт. мед. наук (chna@0370.ru); Кондаков Сергей Эмилевич – вед. науч. сотр. химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. фарм. наук (kse@excite.chem.msu.ru); Ихалайнен Екатерина Сергеевна – соискатель, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург, Россия (kat117@yandex.ru).