

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА И ОЖИРЕНИЕМ

А.Р. Грабеклис^{1,2,3*}, О.П. Айсувакова^{1,2,3}, М.М. Левина³, М.Г. Скальная^{2,3}

¹ Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, г. Ярославль

² Российский университет дружбы народов, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва

РЕЗЮМЕ. Целью настоящего исследования явилось выявление общих и специфических нарушений элементного статуса у детей с синдромом Дауна и ожирением. Определение содержания химических элементов в волосах детей (5–17 лет) с синдромом Дауна (45), ожирением (45) и здоровых обследуемых (45) выполнялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Установлено, что дети с синдромом Дауна и ожирением характеризуются достоверным снижением уровней Ca (30 и 21%), Co (40 и 18%), Fe (42 и 36%), I (29 и 40%), Mg (26 и 39%) и Zn (17 и 25%) в волосах соответственно по сравнению с контролем. В то же время у таких детей отмечено достоверное снижение уровня меди и марганца в волосах на 16 и 29% по сравнению с контролем, тогда как содержание фосфора в волосах превышало контрольные значения на 23%. Множественный регрессионный анализ показал, что уровень цинка в волосах характеризуется достоверной обратной взаимосвязью с величиной массы тела ($\beta = -0,163$) и ИМТ ($\beta = -0,232$). Рост детей был отрицательно связан с уровнем магния ($\beta = -0,170$) и фосфора ($\beta = -0,173$) в волосах, тогда как содержание кальция характеризовалось прямой взаимосвязью ($\beta = 0,213$). Таким образом, предполагается, что нарушение обмена цинка у детей с синдромом Дауна может, по крайней мере, частично опосредовать риск развития ожирения. В то же время нарушения обмена кальция, фосфора и магния могут быть связаны с нарушением физического развития и линейного роста. Предположительно, коррекция минерального обмена у пациентов с синдромом Дауна может являться инструментом превентивной коррекции метаболических нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк, фосфор, кальций, ожирение, рост, физическое развитие.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Дауна (трисомия 21) является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний (Kazemi et al., 2016). Наряду с нарушениями когнитивной функции, синдром Дауна связан с широким спектром патологий, в том числе сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями, а также риском развития ожирения (Bertapelli et al., 2016). В частности, частота ожирения у пациентов с синдромом Дауна практически вчетверо превышает таковую в фоновой популяции (Basil et al., 2016). Характерной чертой нарушений физического развития у детей с трисомией 21 является задержка роста

(Myrelid et al., 2002).

Ранее проведенные исследования продемонстрировали выраженные нарушения потребления микронутриентов пациентами с синдромом Дауна (Grammatikopoulou et al., 2008). В частности, результаты метаанализа свидетельствуют о достоверном снижении уровня кальция, цинка и селена в крови, а также других нарушениях минерального метаболизма у детей с синдромом Дауна (Saghazadeh et al., 2017). Проведенные авторами ранее исследования также выявили достоверные изменения содержания химических элементов у детей с синдромом Дауна в возрасте 0–2 лет (Grabeklis et al., 2019). Предполагается,

* Адрес для переписки:

Грабеклис Андрей Робертович

E-mail: andrewgrabeklis@gmail.com

что дефицит отдельных элементов, в первую очередь цинка, может опосредовать взаимосвязь между трисомией 21, нарушением роста и ожирением (Mazurek et al., 2015). Возможно, коррекция микронутриентного статуса способна оказывать благоприятный эффект в отношении нервно-психических нарушений у пациентов с синдромом Дауна (Ani et al., 2000; Thiel et al., 2005). В то же время имеющиеся на настоящий момент данные достаточно противоречивы. Таким образом, особый интерес представляет исследование взаимосвязи между нарушением обмена химических элементов и сопутствующими заболеваниями при синдроме Дауна.

Цель исследования – выявление общих и специфических нарушений элементного статуса у детей с синдромом Дауна и ожирением, а также анализ взаимосвязи между содержанием химических элементов в волосах и величиной индекса массы тела (ИМТ), в том числе в зависимости от возраста обследуемых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 45 детей с синдромом Дауна в возрасте от 5 до 17 лет, 45 детей с ожирением, а также 45 здоровых сверстников, соответствующих группам наблюдения по возрасту и полу. Во всех группах соотношение мальчиков и девочек составляло 38%/62%. Таким образом, достоверных различий в возрасте и поле обследуемых различных групп выявлено не было.

Синдром Дауна (МКБ-10: Q90) диагностирован на основании результатов генетического анализа и клинического обследования. Для детей с трисомией 21 критериями исключения являлись сочетанные диагностированные нарушения метаболизма. Диагностика ожирения у детей основывалась на интерпретации результатов антропометрии с использованием центильных шкал. Перед включением в настоящее исследование было получено информированное согласие родителей пациентов и контрольных обследуемых. Исследование проведено в полном соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последующими правками. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ЯрГУ имени П.Г. Демидова (Ярославль, Россия).

Для анализа проводили отбор образцов волос с затылочной области массой от 0,05 до 0,1 г ножницами из нержавеющей стали, предвари-

тельно обработанных этанолом. При этом использовали только проксимальные части прядей (0,5–1 см), в меньшей степени подверженные риску загрязнения. Пробоподготовка волос включала в себя обработку образцов уксусом, трехкратное промывание бидистиллированной деионизированной водой с последующим высушиванием в условиях вытяжной вентиляции при комнатной температуре до стабильного веса. Образцы волос подвергали микроволновому разложению в присутствии азотной кислоты в системе Berghof SpeedWave-4 DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Германия).

Анализ содержания химических элементов в образцах волос выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре NexION 300D (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT 06484, США), оснащенный автоматическим дозатором ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Калибровку системы осуществляли с помощью стандартных растворов элементов в диапазоне ожидаемых концентраций, изготовленных на основе наборов Data Acquisition Standards Kit (Perkin Elmer Inc., CT, США). Внутреннюю стандартизацию проводили с использованием растворов иттрия и родия с итоговой концентрацией 10 мг/л (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT 06484, USA). Контроль качества осуществляли на протяжении всего исследования с использованием сертифицированного эталонного материала GBW09101 (Shanghai Institute of Nuclear Research, КНР) посредством анализа воспроизводимости сертифицированных значений.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, ОК, США). В соответствии с результатами теста Шапиро–Уилка установлено, что данные о содержании химических элементов в волосах не характеризовались гауссовским распределением. Поэтому медиана и межквартильные интервалы (Median (IQR)) были использованы в качестве описательных статистик. Достоверность групповых различий оценивалась посредством использования непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Наряду с проведением сравнительного анализа групп наблюдения с контролем, оценивалась частота нарушений, выходящих за границы референтного интервала (Скальный, 2003). Для всех исследуемых элементов, за исключением фосфо-

ра, оценивалась частота дефицитов, тогда как в случае фосфора регистрировался процент избытков. Для проведения сравнительного анализа взаимосвязи между уровнем химических элементов в волосах и антропометрическими данными (рост, масса тела, ИМТ)) использован множественный линейный регрессионный анализ (multiple linear regression), при котором антропометрические показатели рассматривались как зависимые переменные, а уровни химических элементов – как независимые предикторы. Применяемые тесты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При оценке морфометрических показателей обследуемых (табл. 1) установлено, что дети с синдромом Дауна характеризуются на 16% более высокими значениями ИМТ. В то же время величина массы тела и ИМТ у детей с ожирением превышает соответствующие значения в группах как здоровых детей, так и пациентов с трисомией 21 на 56 и 56%, а также 56 и 34%. Стоит отметить, что данные различия регистрировались в обеих возрастных группах (5–10 лет, 11–18 лет).

У детей с синдромом Дауна старшей возрастной группы отмечается достоверное снижение величины роста на 9% относительно контрольных значений. В отсутствие различий в массе тела, наблюдаемое увеличение ИМТ у детей с синдромом Дауна является следствием скорее задержки линейного роста, чем увеличения массы тела за счет жировой ткани.

Показано, что дети с синдромом Дауна и ожирением характеризуются рядом смежных черт нарушения элементного статуса (табл. 2). В частности, отмечено достоверное снижение уровня кальция (30 и 21%), кобальта (40 и 18%), железа (42 и 36%), йода (29 и 40%), магния (26 и 39%) и цинка (17 и 25%) в волосах детей с синдромом Дауна и ожирением соответственно по сравнению с контролем.

Выявлены специфичные нарушения содержания химических элементов в волосах детей (табл. 2). Так, дети с синдромом Дауна характеризуются достоверным снижением уровня меди в волосах на 20 и 16% соответственно по сравнению с детьми с ожирением и контролем. Содержание марганца в волосах детей с трисомией 21 также ниже контрольных значений на 29%.

Таблица 1. Антропометрические характеристики детей с синдромом Дауна и ожирением, а также здоровых обследуемых

Параметр	Контроль	Синдром Дауна	Ожирение
Все обследуемые (5–18 лет)			
Возраст, лет	9,7 ± 3,3	9,7 ± 3,3	9,7 ± 3,3
Масса тела, кг	35,1 ± 15,2	35 ± 13,5	57,6 ± 20,1 ^{1,2}
Рост, см	140,7 ± 20,7	131,3 ± 15,9	146,2 ± 14,7 ²
ИМТ	16,9 ± 2,6	19,6 ± 4,1 ¹	26,4 ± 5,1 ^{1,2}
I возрастная группа (5–10 лет)			
Возраст, лет	7,2 ± 1,5	7,2 ± 1,5	7,2 ± 1,5
Масса тела, кг	25,1 ± 6	26,6 ± 8,7	43,7 ± 11,4 ^{1,2}
Рост, см	126,6 ± 11,4	120,9 ± 11,1	135,6 ± 8,7 ^{1,2}
ИМТ	15,5 ± 1,6	17,9 ± 3,7 ¹	24,0 ± 4,9 ^{1,2}
II возрастная группа (11–18 лет)			
Возраст, лет	12,5 ± 2,4	12,5 ± 2,4	12,5 ± 2,4
Масса тела, кг	46,1 ± 14,8	43,8 ± 12,1	72,9 ± 16,1 ^{1,2}
Рост, см	156,2 ± 17,2	142,2 ± 12,7 ¹	157,5 ± 10,9 ²
ИМТ	18,4 ± 2,7	21,4 ± 3,9 ¹	29,1 ± 3,9 ^{1,2}

Примечание: данные представлены в виде средней и соответствующей величины среднеквадратического отклонения; ^{1,2} – достоверность отличий по сравнению с 1 (контроль) и 2 (синдром Дауна) группами при $p < 0,05$ соответственно.

Таблица 2. Содержание макро- и микроэлементов (мкг/г)
в волосах детей в возрасте от 5 до 17 лет с синдромом Дауна и ожирением

Элемент	Контроль	Синдром Дауна	Ожирение
Ca	452,8 (322,1–573,5)	317,5 (231,4–453,5) ¹	357,2 (243,7–458,8) ¹
Co	0,012 (0,009–0,024)	0,007 (0,005–0,009) ¹	0,009 (0,006–0,013) ¹
Cu	12,79 (10,98–16,24)	10,21 (8,74–11,63) ¹	12,12 (9,48–15,78) ²
Fe	16,99 (11,67–22,21)	9,88 (7,76–13,86) ¹	10,84 (8,32–17,72) ¹
I	0,587 (0,375–1,128)	0,419 (0,153–0,968) ¹	0,354 (0,15–0,649) ¹
Li	0,020 (0,013–0,031)	0,017 (0,011–0,045)	0,015 (0,006–0,034)
Mg	45 (31,39–71,68)	33,12 (21,53–63,16) ¹	27,38 (16,89–38,75) ¹
Mn	0,336 (0,29–0,458)	0,237 (0,109–0,51) ¹	0,300 (0,205–0,470)
P	151,2 (134,7–172,7)	186,1 (166,3–202) ¹	141,3 (126,1–166,1) ²
Se	0,398 (0,299–0,466)	0,381 (0,336–0,468)	0,385 (0,224–0,497)
Zn	192,1 (150,5–223,4)	158,7 (134,3–195,9) ¹	144 (119,8–165,1) ¹

Примечание: данные представлены в виде медианы и соответствующего межквартильного интервала (IQR); ^{1,2} – достоверность отличий по сравнению с 1 (контроль) и 2 (синдром Дауна) группами при $p < 0,05$ соответственно.

Таблица 3. Частота (%) дефицитов макро- и микроэлементов (для фосфора – частота избытка)
в волосах по сравнению с референтными значениями (Скальный, 2003)

Элемент	Норма, мкг/г	Контроль	Синдром Дауна	Ожирение
Ca	254–611	7	31 ¹	29 ¹
Co	0,02–0,11	74	71	81
Cu	8–12	0	17 ¹	5 ²
Fe	12–27	29	64 ¹	52 ¹
Mg	18–56	2	14 ¹	29 ^{1,2}
Mn	0,32–0,98	45	60	55
P *	118–156	40	83 ¹	31 ²
Se	0,65–2,43	98	71	90
Zn	94–183	2	14	10

Примечание: ^{1,2} – достоверность отличий по сравнению с 1 (контроль) и 2 (синдром Дауна) группами при $p < 0,05$ соответственно; * – избыток.

Основной отличительной характеристикой детей с синдромом Дауна является достоверное увеличение содержания фосфора в волосах, превышающее таковое для здоровых детей и детей с избытком массы на 23 и 32% соответственно.

Помимо оценки достоверности различий содержания химических элементов в волосах пациентов по сравнению с контрольной группой оценивалась частота дефицитов (*в случае фосфора – избыток) эссенциальных элементов в обследуемых группах детей (табл. 3). Установлено, что частота дефицита кальция у детей с трисоми-

ей 21 и ожирением регистрируется более чем в 4 раза чаще, чем в контроле.

Максимальная частота дефицита меди при этом отмечалась у детей с синдромом Дауна. В то же время дефицит магния чаще регистрировался у детей с ожирением, превышая соответствующие показатели в группе с синдромом Дауна более чем в 2 раза. Несмотря на наличие достоверных различий при погрупповом сравнении, достоверных различий в частоте дефицита цинка среди групп исследования выявлено не было.

При обследовании детей младшей возрастной группы (5–10 лет) установлено, что различия в содержании химических элементов в волосах были в меньшей степени выражены (табл. 4).

В частности, у детей с трисомией 21 содержание кобальта, меди и железа характеризовалось достоверным снижением по сравнению с контрольными значениями на 37, 19 и 52% соответственно. Напротив, содержание фосфора превышало контрольные значения на 23%. У детей с

ожирением в возрасте 5–10 лет выявлено снижение уровня железа, магния и цинка в волосах соответственно на 25, 45 и 22% по сравнению с контрольными обследуемыми. Более выраженные различия были характерны для детей старшей возрастной группы (табл. 5). В частности, у детей с болезнью Дауна и пациентов с ожирением отмечалось достоверное снижение уровня кальция, железа, йода и цинка на 43 и 21%, 22 и 28%, 42 и 68%, 21 и 25% соответственно.

Таблица 4. Содержание макро- и микроэлементов в волосах детей первой возрастной группы (5–10 лет), страдающих синдромом Дауна и ожирением

Элемент	Контроль	Синдром Дауна	Ожирение
Ca	420,8 (310,9–539,3)	326,5 (233–477,8)	302,3 (243,6–458,8)
Co	0,011 (0,009–0,025)	0,007 (0,005–0,01) ¹	0,009 (0,006–0,012)
Cu	12,43 (11,2–13,45)	10,1 (8,32–12,72) ¹	11,19 (9,41–15,78)
Fe	20,36 (11,02–23,25)	9,78 (7,88–12,52) ¹	15,07 (8,68–17,98) ^{1,2}
I	0,64 (0,433–1,118)	0,457 (0,251–1,157)	0,411 (0,255–1,363)
Li	0,024 (0,016–0,032)	0,019 (0,011–0,056)	0,02 (0,006–0,044)
Mg	49,29 (31,39–76,27)	33,88 (19,92–66,01)	27,34 (16,89–35,91) ¹
Mn	0,312 (0,275–0,507)	0,242 (0,141–0,534)	0,343 (0,226–0,47)
P	143,8 (128,8–158,2)	176,1 (161,9–188,7) ¹	144,6 (117,8–172,3) ²
Se	0,4 (0,288–0,479)	0,381 (0,308–0,478)	0,391 (0,249–0,461)
Zn	183,8 (131,3–212,5)	145,4 (105,1–197,6)	143 (116–153,5) ¹

Примечание: см. табл. 2.

Таблица 5. Уровень (мкг/г) химических элементов в волосах детей второй возрастной группы (10–17 лет) с синдромом Дауна и ожирением

Элемент	Контроль	Синдром Дауна	Ожирение
Ca	510 (377,1–751,1)	289,2 (223,3–422,1) ¹	403,1 (262,1–460,7) ¹
Co	0,012 (0,009–0,018)	0,007 (0,006–0,009) ¹	0,010 (0,006–0,021)
Cu	13,93 (10,93–21,73)	10,22 (9,42–10,70) ¹	12,68 (9,97–16,21) ²
Fe	14,41 (11,75–17,58)	11,21 (7,60–15,07) ¹	10,40 (7,20–16,93) ¹
I	0,468 (0,344–1,203)	0,272 (0,151–0,669) ¹	0,150 (0,150–0,533) ¹
Li	0,015 (0,006–0,029)	0,015 (0,01–0,039)	0,011 (0,006–0,021)
Mg	44,09 (30,86–51,34)	32,85 (21,98–54,70)	30,15 (18,96–43,12) ¹
Mn	0,364 (0,309–0,454)	0,232 (0,106–0,389) ¹	0,284 (0,162–0,587)
P	155,4 (140,4–179,3)	201,8 (183,0–222,9) ¹	141,1 (135,3–150,7) ^{1,2}
Se	0,384 (0,3–0,46)	0,375 (0,357–0,429)	0,383 (0,168–0,565)
Zn	203 (179,1–232)	160,4 (144,9–179,8) ¹	151,9 (125,2–175) ¹

Примечание: см. табл. 2.

Как и в младшей группе, наименьшие значения содержания меди в волосах были характерны для детей с синдромом Дауна. Уровень марганца в волосах детей с трисомией 21 был на 36% ниже по сравнению с контрольными значениями. Минимальные значения уровня магния в волосах отмечались у детей с ожирением, характеризуясь 32%-ным снижением относительно контроля. При этом повышение уровня фосфора в волосах детей второй возрастной группы с синдромом Дауна было более выраженным, превышая соответствующие значения у контроля и детей с ожирением на 30 и 43%.

Для оценки взаимосвязи между уровнем химических элементов в волосах детей и антропометрических показателей применен множе-

ственный регрессионный анализ (табл. 6). Установлено, что после поправки на возраст и пол обследуемых только уровень цинка в волосах характеризовался достоверной обратной взаимосвязью с величиной массы тела и ИМТ. Вместе с тем рост детей был отрицательно связан с уровнем магния и фосфора в волосах, тогда как содержание кальция характеризовалось прямой взаимосвязью. Важно отметить, что данные взаимосвязи были выявлены после поправки на возраст обследуемых, являющийся основным фактором увеличения антропометрических показателей, что свидетельствует о значимости вклада нарушений обмена макро- и микроэлементов в вариабельность данных параметров.

Таблица 6. Регрессионный анализ взаимосвязи между антропометрическими параметрами (рост, масса тела, ИМТ) и содержанием макро- и микроэлементов в волосах обследуемых детей

Элемент/Параметр	ИМТ		Рост		Масса тела	
	β	p	β	p	β	p
Ca	-0,001	0,993	0,213	0,003 *	0,095	0,277
Co	-0,049	0,588	0,077	0,193	-0,009	0,903
Cu	0,074	0,366	0,084	0,105	0,079	0,227
Fe	-0,076	0,389	-0,031	0,577	-0,037	0,603
I	-0,123	0,140	0,022	0,672	-0,034	0,609
Li	-0,009	0,921	-0,035	0,527	-0,023	0,741
Mg	-0,026	0,802	-0,170	0,012 *	-0,088	0,300
Mn	0,126	0,160	0,008	0,880	0,055	0,433
P	-0,014	0,880	-0,173	0,003 *	-0,096	0,184
Se	0,043	0,600	0,064	0,217	0,056	0,392
Zn	-0,232	0,019 *	0,043	0,491	-0,163	0,040 *
Возраст	0,431	< 0,001 *	0,715	< 0,001 *	0,705	< 0,001 *
Пол	0,019	0,838	0,149	0,011	0,114	0,116
Multiple R	0,520		0,864		0,769	
Multiple R ²	0,271		0,746		0,591	
Adjusted R ²	0,186		0,712		0,537	
p модели	< 0,001 *		< 0,001 *		< 0,001 *	

П р и м е ч а н и е : данные представлены в виде коэффициента регрессии (β) и соответствующих значений p ; * – взаимосвязь достоверна при $p < 0,05$.

Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных работ по оценке элементного статуса детей с синдромом Дауна и ожирением. Так, ранее при обследовании детей с синдромом Дауна в возрасте 1–2 лет нами было выявлено достоверное снижение уровня марганца, кальция и меди, на фоне повышения содержания фосфора в волосах (Barlow et al., 1981). Также наблюдалось достоверное снижение уровня цинка в волосах (Yenigun et al., 2004). При изучении уровня эссенциальных металлов в крови также отмечено снижение концентрации Zn, Mn, Fe, и Mg (Anneren et al., 1985). В детальном исследовании Lima et al. (2010) выявлено низкое потребление цинка с пищей, что приводило к снижению уровня металла в сыворотке крови и моче, хотя и сопровождалось достоверным увеличением содержания в эритроцитах (Lima et al., 2010). В одном из последних систематических обзоров с мета-анализом было отмечено достоверное снижение уровня Ca, Se и Zn в сыворотке, хотя содержание металлов в эритроцитах имело тенденцию к повышению (Saghazadeh et al., 2017).

В отличие от данных уровня цинка в волосах пациентов с синдромом Дауна, выявленные различия в содержании меди в меньшей степени согласуются с имеющимися данными. У детей с синдромом Дауна, характеризующихся выраженным клиническим ухудшением, отмечалось достоверное снижение концентрации церулоплазмина в сыворотке (Jacobs et al., 2016). При этом согласно данным последнего метаанализа, уровень меди в элементах крови пациентов с трисомией 21 превышал нормальные значения (Saghazadeh et al., 2017).

Интересным представляется выявленное снижение уровня кобальта в волосах детей с трисомией 21. Несмотря на отсутствие прямых указаний на роль ионов кобальта при данном заболевании, предполагается, что уровень металла в волосах может отражать нарушения обмена витамина B12, имеющиеся у детей с синдромом Дауна (Meguid et al., 2010). Более того, существует предположение, что нормализация обмена B12 может существенно снижать интенсивность повреждения нервной системы у детей с синдромом Дауна (Palekar et al., 2001).

Наиболее выраженным нарушением, обнаруженным у детей с синдромом Дауна, является повышение уровня фосфора в волосах, что со-

гласуется с данными, полученными при обследовании детей с трисомией 21 в возрасте 0–2 лет (Grabeklis et al., 2019). У детей с синдромом Дауна также было выявлено повышение уровня фосфора в слюне (Cutress et al., 1972). Вероятно, нарушение обмена витамина D, имеющее место у детей с трисомией 21 (Stagi et al., 2015), может сопровождаться нарушением метаболизма фосфора.

Полученные данные относительно элементного статуса детей с ожирением в целом согласуются с литературными данными. В частности, в ряде исследований было выявлено снижение содержания кальция, магния, цинка, йода (Skalnaya et al., 2007), а также железа и марганца (Fatani et al., 2016) у детей с ожирением. Наиболее убедительные данные получены в отношении цинка, уровень которого был взаимосвязан с атерогенной дислипидемией, воспалением и инсулинорезистентностью (García et al., 2013). В ряде исследований выявлено снижение уровня магния в волосах. В частности, снижение потребления и сывороточного уровня магния у детей с ожирением ассоциировано с инсулинорезистентностью (Huerta et al., 2005), величиной ИМТ (ul Hassan., 2017) и дислипидемией (Zaakouk et al., 2016).

Несмотря на выраженность групповых различий, наиболее тесная взаимосвязь с увеличением ИМТ у пациентов с синдромом Дауна была выявлена для цинка. Данное обстоятельство может быть обусловлено ролью металла в функционировании как нервной, так и эндокринной системы. В частности, дефицит цинка при трисомии 21 может по крайней мере частично опосредовать неврологическую дисфункцию вследствие нарушений нейрональной миграции и дифференцировки, передачи сигнала, а также интенсификации нейровоспалительной реакции и апоптоза (Adamo et al., 2010). В свою очередь, взаимосвязь между дефицитом цинка и ожирением обуславливается ролью металла в регуляции адипогенеза и передачи сигнала инсулина (Olechnowicz et al., 2018).

Выявленные нарушения обмена кальция, магния и фосфора, а также их связь с линейным ростом наиболее вероятно могут быть связаны с нарушением роста кости вследствие биологической роли данных элементов в физиологии костной ткани (Мое, 2008). Данное предположение также подтверждается высоким риском остеопороза у пациентов с трисомией 21 (Garcia-Hoyos et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная обратная взаимосвязь между массой тела, ИМТ и содержанием цинка в волосах может отражать потенциальную роль дефицита цинка в развитии ожирения при синдроме Дауна. Учитывая выявленные изменения антропометрических параметров, можно заключить, что увеличение ИМТ в большей степени является следствием нарушения линейного роста. Установленные взаимосвязи между ростом и обменом кальция, магния и фосфора (но не других элементов) указывают на роль нарушения метаболизма костной ткани в задержке роста. Предположительно, коррекция минерального обмена у пациентов с синдромом Дауна может являться инструментом превентивной коррекции метаболических нарушений, существенно ухудшающих качество жизни детей с синдромом Дауна. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку потенциальных механизмов выявленных взаимосвязей.

Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта № 18-013-01026.

ЛИТЕРАТУРА

- Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины). Микроэлементы в медицине. 2003. № 4(1). С. 55–56.
- Adamo A.M., Oteiza P.I. Zinc deficiency and neurodevelopment: The case of neurons. *BioFactors*. 2010; 36(2):117–124.
- Ani C., Grantham-McGregor S., Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42(3):207–213.
- Anneren G., Johansson E., Lindh U. Trace element profiles in individual blood cells from patients with Down's syndrome. *Acta Paediatrica*. 1985; 74(2):259–263.
- Barlow P.J., Sylvester P.E., Dickerson J.W. Hair trace metal levels in Down syndrome patients. *J Ment Defic Res*. 1981; 25(3):161–168.
- Basil J.S., Santoro S.L., Martin L.J., Healy K.W., Chini B.A., Saal H.M. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2016; 173:143–148.
- Bertapelli F., Pitetti K., Agiovlasitis S., Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome – prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil*. 2016; 57:181–192.
- Cutress T. Composition, flow-rate and pH of mixed and parotid salivas from trisomic 21 and other mentally retarded subjects. *Arch Oral Biol*. 1972; 17:1081–1094.
- Fatani S.H., Saleh S.A.K., Adly H.M., Abdulkhalig A.A. Trace Element Alterations in the Hair of Diabetic and Obese Women. *Biol Trace Elem Res*. 2016; 174(1):32–39.
- García O., Ronquillo D., del Carmen Caamaño M., Martínez G., Camacho M., López V., Rosado J. Zinc, Iron and Vitamins A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children. *Nutrients*. 2013; 5(12):5012–5030.
- Garcia-Hoyos M., Riancho J.A., Valero C. Bone health in Down syndrome. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2017; 149(2):78–82.
- Grabeklis A.R., Skalny A.V., Skalnaya A.A., Zhegalova I.V., Notova S.V., Mazaletskaia A.L., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Hair mineral and trace element content in children with down's syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 188(1):230–238.
- Grammatikopoulou M.G., Manai A., Tsigga M., Tsiligi-roglou-Fachantidou A., Galli-Tsinopoulou A., Zakas A. Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome—a preliminary study. *Dev Neurorehabil*. 2008; 11(4):260–267.
- Huerta M.G., Roemmich J.N., Kington M.L., Bovbjerg V.E., Weltman A.L., Holmes V.F., Patrie J.T., Rogol A.D., Nadler J.L. Magnesium Deficiency Is Associated With Insulin Resistance in Obese Children. *Diabetes Care*. 2005; 28(5):1175–1181.
- Jacobs J., Schwartz A., McDougle C.J., Skotko B.G. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet P A*. 2016; 170(7):1899–1902.
- Kazemi M., Salehi M., Kheirollahi M. Down syndrome: current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med*. 2016; 5(3):125.
- Lima A.S., Cardoso B.R., Cozzolino S.F. Nutritional Status of Zinc in Children with Down Syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2010; 133(1):20–28.
- Mazurek D., Wyka J. Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015; 66(3).
- Meguid N.A., Dardir A.A., El-Sayed E.M., Ahmed H.H., Hashish A.F., Ezzat A. Homocysteine and oxidative stress in Egyptian children with Down syndrome. *Clin Biochem*. 2010; 43(12):963–967.
- Moe S.M. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. 2008; 35(2):215–237.
- Myrelið Á.э, Gustafsson J., Ollars B., Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child*. 2002; 87(2):97–103.
- Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci*. 2018; 68(1):19–31.
- Palekar A.G. Preconceptional intake of folate and vitamin B12 in the prevention of neural tube defects and Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184(3):517.
- Saghazadeh A., Mahmoudi M., Ashkezari A.D., Rezaei N.O., Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS one*. 2017; 12(4):e0175437.

Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair trace element contents in women with obesity and type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2007; 21:59–61.

Stagi S., Lapi E., Romano S., Bargiacchi S., Brambilla A., Giglio S., Seminara S., de Martino M. Determinants of Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Down Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2015.

Thiel R., Fowkes S. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses.* 2005; 64(3):524–532.

ul Hassan S.A., Ahmed I., Nasrullah A., Haq S., Ghazanfar H., Sheikh A.B., Zafar R., Askar G., Hamid Z., Khushdil A. Comparison of Serum Magnesium Levels in Overweight and Obese Children and Normal Weight Children. *Cureus.* 2017; 9(8).

Yenigun A., Ozkinay F., Cogulu O., Coker C., Cetiner N., Ozden G., Aksu O., Ozkinay C. Hair zinc level in Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2004; 9(2):53–57.

Zaakouk A.M., Hassan M.A., Tolba O.A. Serum magnesium status among obese children and adolescents. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2016; 64(1):32–37.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MAJOR AND TRACE ELEMENT CONTENT IN THE HAIR OF CHILDREN WITH DOWN SYNDROME AND OBESITY

A.R. Grabeklis^{1,2,3}, O.P. Ajsuvakova^{1,2,3}, M.M. Levina³, M.G. Skalnaya^{2,3}

¹ Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Sovetskaya St., 14, Yaroslavl, 150000, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklai Street, 6, Moscow, 117198, Russia

³ First Sechenov Moscow State Medical University, 19c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia

ABSTRACT. The purpose of this report was to determine the general and specific disorders of elemental status in children with Down syndrome and obesity. Detection of chemical elements in children's hair (5–17 years old) with Down syndrome (45), obesity (45) and healthy subjects (45) was carried out by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Children with Down syndrome and obesity were found to have significant decreases in Ca (30% and 21%), Co (40% and 18%), Fe (42% and 36%), I (29% and 40%), Mg (26% and 39%) and Zn (17% and 25%) in their hair compared to control group, respectively. At the same time, children with Down syndrome were characterized by a significant decrease in copper and manganese levels in their hair by 16% and 29% compared to control group, while the phosphorus content in their hair was higher than control group values by 23%. Multiple regression analysis showed that the zinc level in the hair was characterized by a reliable inverse relationship with body weight ($\beta = -0.163$) and BMI ($\beta = -0.232$). At the same time, the growth of children was negatively related to the level of magnesium ($\beta = -0.170$) and phosphorus ($\beta = -0.173$) in the hair, while the calcium content was characterized by a direct relationship ($\beta = 0.213$). Thus, it is suggested that zinc metabolic disorder in children with Down syndrome may at least partially mediate the risk of obesity. At the same time, calcium, phosphorus, and magnesium metabolic disturbances may be associated with impaired physical development and linear growth. Presumably, the correction of mineral metabolism in patients with Down syndrome may be a tool for preventive correction of metabolic disorders.

KEYWORDS: zinc, phosphorus, calcium, obesity, growth, physical development.

REFERENCES

Skal'nyj A.V. Referentnye znacheniya koncentracii himicheskikh elementov v volosah, poluchennye metodom ISP-AES (ANO Centr bioticheskoy mediciny). *Mikroelementy v medicine.* 2003. № 4(1). S. 55–56 [In Russ.].

Adamo A.M., Oteiza P.I. Zinc deficiency and neurodevelopment: The case of neurons. *BioFactors.* 2010; 36(2):117–124.

Ani C., Grantham-McGregor S., Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42(3):207–213.

Anneren G., Johansson E., Lindh U. Trace element profiles in individual blood cells from patients with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 1985; 74(2):259–263.

Barlow P.J., Sylvester P.E., Dickerson J.W. Hair trace metal levels in Down syndrome patients. *J Ment Defic Res.* 1981; 25(3):161–168.

Basil J.S., Santoro S.L., Martin L.J., Healy K.W., Chini B.A., Saal H.M. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2016; 173:143–148.

- Bertapelli F., Pitetti K., Agiovlasis S., Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome – prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil.* 2016; 57:181–192.
- Cutress T. Composition, flow-rate and pH of mixed and parotid salivas from trisomic 21 and other mentally retarded subjects. *Arch Oral Biol.* 1972; 17:1081–1094.
- Fatani S.H., Saleh S.A.K., Adly H.M., Abdulkhaliq A.A. Trace Element Alterations in the Hair of Diabetic and Obese Women. *Biol Trace Elem Res.* 2016; 174(1):32–39.
- García O., Ronquillo D., del Carmen Caamaño M., Martínez G., Camacho M., López V., Rosado J. Zinc, Iron and Vitamins A, C and E Are Associated with Obesity, Inflammation, Lipid Profile and Insulin Resistance in Mexican School-Aged Children. *Nutrients.* 2013; 5(12):5012–5030.
- Garcia-Hoyos M., Riancho J.A., Valero C. Bone health in Down syndrome. *Medicina Clínica (English Edition).* 2017; 149(2):78–82.
- Grabeklis A.R., Skalny A.V., Skalnaya A.A., Zhegalova I.V., Notova S.V., Mazaletskaia A.L., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Hair mineral and trace element content in children with down's syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 188(1):230–238.
- Grammatikopoulou M.G., Manai A., Tsigga M., Tsiligioglou-Fachantidou A., Galli-Tsinopoulou A., Zakas A. Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome—a preliminary study. *Dev Neurorehabil.* 2008; 11(4):260–267.
- Huerta M.G., Roemmich J.N., Kington M.L., Bovbjerg V.E., Weltman A.L., Holmes V.F., Patrie J.T., Rogol A.D., Nadler J.L. Magnesium Deficiency Is Associated With Insulin Resistance in Obese Children. *Diabetes Care.* 2005; 28(5):1175–1181.
- Jacobs J., Schwartz A., McDougle C.J., Skotko B.G. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet P A.* 2016; 170(7):1899–1902.
- Kazemi M., Salehi M., Kheirollahi M. Down syndrome: current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med.* 2016; 5(3):125.
- Lima A.S., Cardoso B.R., Cozzolino S.F. Nutritional Status of Zinc in Children with Down Syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2010; 133(1):20–28.
- Mazurek D., Wyka J. Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015; 66(3).
- Meguid N.A., Dardir A.A., El-Sayed E.M., Ahmed H.H., Hashish A.F., Ezzat A. Homocysteine and oxidative stress in Egyptian children with Down syndrome. *Clin Biochem.* 2010; 43(12):963–967.
- Moe S.M. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008; 35(2):215–237.
- Myrelid Å., Gustafsson J., Ollars B., Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child.* 2002; 87(2):97–103.
- Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018; 68(1):19–31.
- Palekar A.G. Preconceptional intake of folate and vitamin B12 in the prevention of neural tube defects and Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(3):517.
- Saghazadeh A., Mahmoudi M., Ashkezari A.D., Rezaie N.O., Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PloS one.* 2017; 12(4):e0175437.
- Skalnaya M.G., Demidov V.A. Hair trace element contents in women with obesity and type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2007; 21:59–61.
- Stagi S., Lapi E., Romano S., Bargiacchi S., Brambilla A., Giglio S., Seminara S., de Martino M. Determinants of Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Down Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2015.
- Thiel R., Fowkes S. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced?. *Med Hypotheses.* 2005; 64(3):524–532.
- ul Hassan S.A., Ahmed I., Nasrullah A., Haq S., Ghazanfar H., Sheikh A.B., Zafar R., Askar G., Hamid Z., Khushdil A. Comparison of Serum Magnesium Levels in Overweight and Obese Children and Normal Weight Children. *Cureus.* 2017; 9(8).
- Yenigun A., Ozkinay F., Cogulu O., Coker C., Cetiner N., Ozden G., Aksu O., Ozkinay C. Hair zinc level in Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2004; 9(2):53–57.
- Zaakouk A.M., Hassan M.A., Tolba O.A. Serum magnesium status among obese children and adolescents. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2016; 64(1):32–37.