

DOI: 10.26693/jmbs04.06.016

УДК 577.128:546.47

*Мартинова С. М., Горбач Т. В., Ярмиш Н. В.,
Гопкалов В. Г., Полікарпова Г. В.*

МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ЦИНКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Харківський національний медичний університет, Україна

biochem15@ukr.net

Цинк є важливим мікроелементом з різноманітними біологічними функціями. В середньому добова потреба в цинку складає 10-15 мг. Цинк бере участь у рості клітин, апоптозі і метаболізмі, а також в регуляції ендокринних, імунних і нейронних функцій. На клітинному рівні цинк стимулює утворення полісом, гальмує вільно-радикальне окислення. Велика роль цинку в нуклеїновому обміні, процесах транскрипції, стабілізації нуклеїнових кислот. Цинк прискорює синтез колагену в рані, що гоїться, чинить стабілізуючу дію на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає вивільненню гідролітичних ферментів. Важлива роль належить цинку в розвитку скелета. У мітохондріях цинк пригнічує транспорт електронів в дихальному ланцюзі. Ця властивість реалізується в сперматозоїдах, де знаходиться багато цинку і спостерігається низька дихальна активність. Цинк потрібний для розвитку тканин головного мозку. Цинк в організмі є компонентом більше 300 ферментів. Цинк бере участь у відновленні ретинолу в сітківці ока. Відомо, що цинк стабілізує структуру інсуліну (зв'язується з гексамерами інсуліну). Цинк входить в структуру активного гормону вилочкової залози – тимуліну, бере участь у формуванні третинної структури гонадотропінів та інших гормонів. Цинк – ліпотропний чинник для печінки, що бере участь разом з вітаміном Е в утворенні ненасичених жирних кислот в організмі. Дефіцит і надлишок цинку можуть призводити до важких патологічних процесів. У цій статті описано обмін цинку в організмі, його біологічна роль, причини і ознаки гіпоцинкемії і гіперцинкемії, застосування цинку в терапевтичній практиці. Вивчення особливостей всмоктування цинку, розподіл його в організмі, особливості виведення потрібні для корекції добової потреби його в їжі і для проведення корекції метаболічних розладів при різних захворюваннях.

Ключові слова: мікроелементи, цинк, метаболізм цинку, гіпоцинкемія, гіперцинкемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках

НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболических процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища», № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. Однією з найменш вивчених тем у патофізіології і патобіохімії є мікроелементози. В даний час відомо, що дефіцит біогенних елементів практично при всіх захворюваннях є або первинною причиною або важливою складовою в етіології хвороби. У зв'язку з цим актуальними є роботи, спрямовані на вивчення особливостей обміну різних біогенних елементів і порушень обміну, що виникають при їх дефіциті. Одним з найважливіших біогенних елементів є цинк, в той же час особливості його обміну і патогенез захворювань, викликаних дефіцитом і надлишком цинку, недостатньо вивчений. Висока біологічна активність мікроелементу і безперечна перспективність застосування його в лікувальній практиці як біотики для нормалізації обміну речовин визначають необхідність узагальнення наявних експериментальних і клінічних спостережень про обмін мікроелемента в організмі при різних фізіологічних і патологічних станах. Це завдання і ставили перед собою автори.

Мета роботи. На основі узагальнення експериментальних і клінічних даних про обмін цинку і його біологічної ролі в організмі виявити можливі причини розвитку гіпо- і гіпермікроелементозів цього мінералу.

Біологічна роль цинку. Цинк є важливим мікроелементом з різноманітними біологічними функціями, який бере участь у рості клітин, апоптозі і метаболізмі, а також в регуляції ендокринних, імунних і нейронних функцій. На клітинному рівні цинк стимулює утворення полісом, гальмує вільно-радикальне окислення, яке каталізується залізом [6]. Показано, що для переходу з однієї фази клітинного циклу в іншу необхідна наявність цинку, і його неолік блокує цей процес. Цинк необхідний для нормального проходження всіх фаз дроблення заплідненої яйцеклітини до її фіксації в порожнині матки. Оскільки цинк і деякі інші хімічні елементи впливають як критичні кофактори на ріст клітин,

особливо в фазах репродукції і диференціювання, висловлюється припущення, що з цим пов'язаний і пухлинний ріст [15]. Велика роль цинку в нуклеїновому обміні, процесах транскрипції, стабілізації нуклеїнових кислот, білків і особливо компонентів біологічних мембран. Цинк присутній в активному центрі ферментів, зокрема, у нуклеотиділтрансферазах та зворотній транскриптазі. Він відіграє важливу роль у стабілізації структури ДНК, РНК, рибосом, входить до складу аміноацил-тРНК-синтаз і фактора елонгації білкового ланцюга у ссавців (EF-1), є незамінним в експресії генів [25].

Важлива роль належить цинку в розвитку скелета. Цинк прискорює синтез колагену в ранах, надає стабілізуючу дію на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає вивільненню гідролітичних ферментів [12]. У мітохондріях цинк пригнічує транспорт електронів у дихальному ланцюзі. Ця властивість реалізується в сперматозоїдах, де знаходиться багато цинку і спостерігається низька дихальна активність мітохондрій [12]. Цинк необхідний для розвитку тканин головного мозку. В корі головного мозку виявлені цинкергічні нейрони. Було досліджено, що цинк відіграє важливу роль в передачі сигналу за допомогою модуляції збудливих і гальмівних клітинних рецепторів і внутрішньоклітинних сигнальних білків [16].

Цинк в організмі є компонентом більш 300 ферментів. З хімічної точки зору цинк в ферментах виконує роль Льюїсовської кислоти, що створює локалізований центр позитивного заряду поблизу нуклеофільного субстрату [23]. Іони цинку необхідні для функціонування термолізіна, дипептидаз, РНК-полімерази, ДНК-полімерази, карбоангідрази, аль-

долази класу II, лужної фосфатази, деяких алкогольдегідрогеназ, супероксиддисмутази, ліаз, оксидоредуктаз, факторів транскрипції [16]. Цинк бере участь у різних функціях сітківки, таких як фототрансдукція, візуальний цикл і процес нейротрансмісії, також є необхідним для відновлення ретинолу в сітківці ока [7].

Відомо, що цинк стабілізує структуру інсуліну (зв'язується з гексамером інсуліну) [14]. Цинк входить до складу активного гормону вилочкової залози – тимуліну, бере участь у формуванні третинної структури гонадотропінів і інших гормонів [8]. Блокатор цинку – дітідін – викликає інсулінову недостатність. При цукровому діабеті підвищений рівень цинку в крові і його добова екскреція з сечею зростає.

Цинк – ліпотропний фактор для печінки, бере участь разом з вітаміном Е в утворенні ненасичених жирних кислот в організмі. Рецептор глюкокортикоїдів містить цинк. Також відомо, що цинк бере участь у формуванні смакової чутливості [6].

Біологічну роль цинку можна представити у вигляді наступної схеми (рис. 1).

Тобто, можна резюмувати, що роль цинку в організмі дуже багатогранна, і він є необхідною складовою перебігу багатьох фізіологічних та біохімічних процесів.

Обмін цинку в організмі людини. Цинк – незамінний біогенний елемент в харчуванні людини. В середньому добова потреба в цьому мікроелементі становить 10-15 мг. Джерелом цинку в харчуванні є бобові, кунжут, арахіс, висівки, але у всіх цих продуктах цинк пов'язаний з фітиновою кислотою і тому мало засвоюється. Відносно високий

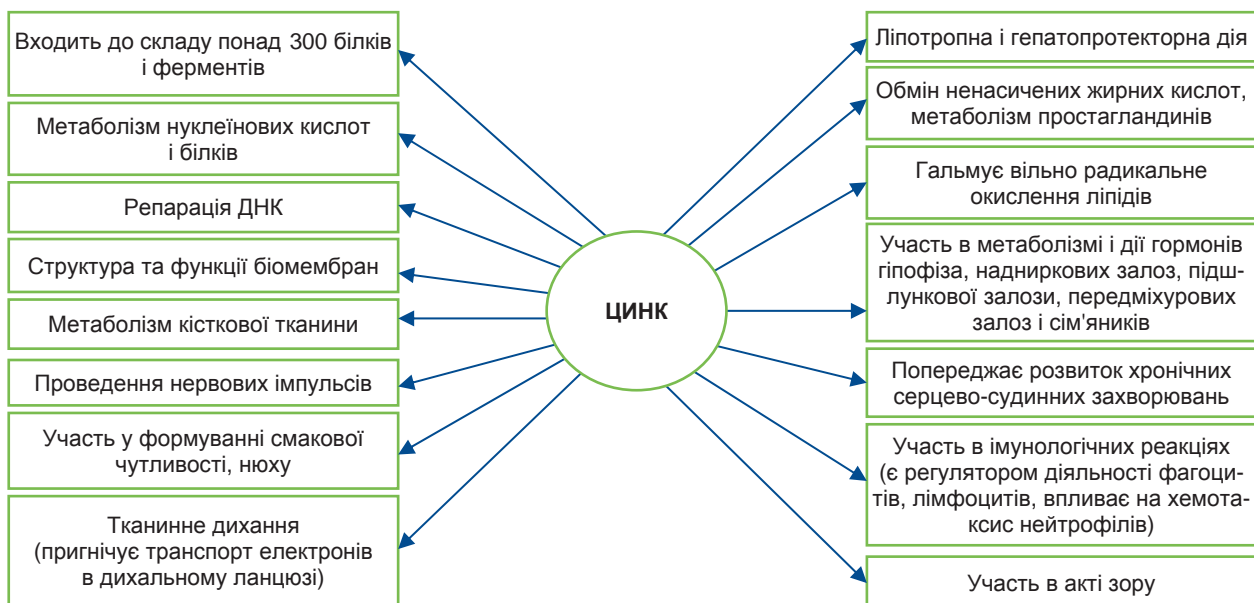


Рис. 1. Участь цинку у біохімічних процесах в організмі

вміст цинку в яєчному жовтку, печінці, м'ясі (10-30 мг на 100 г продукту). Цинк погано всмоктується в тонкому кишечнику (з 15 мг всмоктується приблизно 5 мг), однак його концентрація в тканинах відносно висока (0,3-0,5 мМ цинку / г тканини). Найбільш висока концентрація цинку – в передміхуровій залозі (приблизно 15 мМ / г тканини). Всмоктування цинку гальмується фітатами, міддю, фосфатами, кальцієм. Навпаки, ЕДТА, сік підшлункової залози, лимонна, аскорбінова і піколінова кислоти, гліцин, глутамат, естрогени, прогестини, тестостерон і деякі пептиди прискорюють всмоктування цинку. Частина цинку, який всмоктується, може затримуватись у самій слизовій оболонці кишечника. У грудних дітей в абсорбції цинку бере участь простагландин E2, що міститься в материнському молоці, але відсутній в коров'ячому [7]. Показано, що цинк може всмоктуватися як в іонній формі, так і в комплексі з різними лігандами, транспортуватися цинк може через ентероцит за допомогою кальцій зв'язуючого білка [5]. Багато їжі і великий вміст клітковини в ній знижують абсорбцію цинку, оскільки прискорюють просування харчового кому по кишечнику. Надходження цинку з крові в тканини здійснюється за допомогою металотіонеїнів (білки з молекулярною масою близько 6600, що містять 33% цистеїну, одна молекула білка зв'язує 6 іонів цинку), що виробляються в слизовій оболонці кишечника, нирках і печінці [1]. Іон цинку міцно зв'язується з більшістю органічних лігандів. Цинк має заповнену 3d-орбіту і прагне утворити чотири ковалентні зв'язки тетраедричної симетрії, часто з азот- або сірковмісними лігандами. Цинк утворює міцні зв'язки всередині металоферментів, у активному центрі яких він з'єднаний з трьома імідазольними групами, четвертий координаційний зв'язок залишається вільним та бере участь у взаємодії з субстратом. У металоферментів іон цинку в активному центрі з'єднаний з трьома імідазольними групами, четвертий координаційний зв'язок залишається вільним, бере участь у взаємодії з субстратом. Другий атом азоту імідазольної групи утворює водневий зв'язок з карбонільною групою в головному пептидному ланцюзі (ця властивість характерна для атомів заліза геммісних білків). У крові знаходиться близько 1%, в тканинах – 99% цинку організму. На 70% цинк сироватки крові пов'язаний з альбумінами.

Транспорт цинку крізь клітинні біліпід-білкові мембрани здійснюється за допомогою двох, еволюційно сформованих, сімейств (родин) транспортерів: ZIP (Zrt-, Irt-подібний білок) і CDF (Cation Diffusion Facilitator). Багато транспортерів сімейства ZIP залучені до поглинання клітинного цинку і щонайменше один член родини, транспортер Zrt3 *S. cerevisiae*, транспортує збережений цинк з

внутрішньоклітинного відсіку під час адаптації до дефіциту цинку. Навпаки, члени родини CDF або опосередковують міжклітинний транспорт цинку або полегшують транспорт його до внутрішньоклітинних компартментів для подальшої участі в детоксикації або з метою зберігання. Активність багатьох з цих транспортерів регулюється за допомогою транскрипційних і посттранскрипційних механізмів для підтримки гомеостазу цинку як на клітинному, так і на організменному рівні [5].

Основним фізіологічним лігандом, який транспортує цинк в печінку з кишечника, є альбумін, який також транспортує мідь, однак, ділянки зв'язування цих елементів на альбуміні різні і не збігаються. Не багато цинку в плазмі пов'язано з амінокислотами, переважно цистеїном і гістидіном. Виводиться цинк з організму в основному з фекаліями. Ендогенний цинк в нирках піддається частковій реабсорбції. Джерелами ендогенного цинку є стінка кишечника, жовч і підшлункова залоза. Істотно збільшується виведення цинку з сечею при розпаді тканин (опіки, травми, операції, голодування). Цинк може виділятися з потом (близько 0,4-2,8 мг на добу), з менструальною кров'ю (0,1-0,5 мг на менструальний період), з волоссям і нігтями [3]. Значна кількість цього елемента виводиться з молоком під час лактації. Вихід цинку з тканинних депо збільшується під дією глюкокортикоїдів.

Таким чином, однією з причин дефіциту цинку в організмі може бути недостатній вміст органічних кислот або зазначених вище амінокислот в продуктах харчування, дефіцит статевих гормонів, а також надмірне його виведення при патологічних станах (надлишок глюкокортикоїдів, травми, операції, голодування).

Гіпоцинкемія. Гіпоцинкемія поширена в багатьох регіонах світу і є діагностично складним станом. Дефіцит цинку є потенційно смертельним захворюванням. Найбільш поширеним фактором дефіциту цинку є аліментарний. При запальних процесах кишечника всмоктування цинку знижується під дією лейкоцитарного ендогенного медіатора запалення – прозапального цитокіну IL-1, який знижує рівень цинку в крові і підвищує його накопичення в печінці [14].

Розвитку гіпоцинкемії сприяють ентерити, коліти, хвороба Крона, алкогольний цироз, підвищений гемоліз еритроцитів (відбувається втрата цинку з клітин) [2]. При серповинноклітинній анемії також спостерігається дефіцит цинку в організмі хворого [2]. Гіпоцинкемія сприяє гіпопротеїнемією, тому що за умов протеїнурії збільшується втрата цинку з сечею. Надмірне споживання глюкози супроводжується гіпоцинкемією, оскільки глюкоза перешкоджає всмоктуванню цинку [14].

Експериментальні дослідження показали, що навіть депресія пов'язана з низькою концентрацією цинку в периферичній крові, але патофізіологічний зв'язок між кількістю цинку і депресією вимагає подальшого вивчення [13].

Нерідко зниження вмісту цинку в організмі є наслідком надмірного надходження в організм радіоактивних ізотопів (наприклад, плутонію або Zn-65) міді, кадмію, свинцю, які є функціональними антагоністами цинку, особливо на тлі неповноцінного (дефіцит білка) харчування, а також хронічного зловживання алкоголем. Роль Zn при алкобольній інтоксикації обумовлена його участю в метаболізмі алкоголю (молекула алкогольдегідрогенази містить 4 атома Zn), тому у дітей і підлітків при дефіциті цинку підвищується схильність до алкоголізму і наркоманії [22].

Авторами в експериментальній роботі на щурах при моделюванні метаболічного синдрому показано, що дієта з високим вмістом фосфору і без цинку погіршує гіпертонію і серцеву дисфункцію [12].

Крім аліментарних, є й спадкові патології, що призводять до розвитку гіпоцинкемії. Виявлено аутосомно-рецесивне спадкове захворювання, викликане порушенням всмоктування цинку в кишечнику – ентеропатичний акродерматит, який проявляється при переході на самостійне харчування немовлят (внаслідок дефіциту цинкзв'язуючого білку грудного молока) [7].

Було показано, що в деяких випадках ентеропатичний акродерматит пов'язаний з мутаціями гена *hZIP4*, який відноситься до групи SLC39, що кодує мембранні переносники цинку [13]. Мишачий гомолог людського білка ZIP4 локалізується на апікальній поверхні зрілих ентероцитів, що відповідає його функції (транспорт цинку в тонкому кишечнику). Цинковий дефіцит призводить до підвищення регуляції мРНК *ZIP4* і білка у мишей в тонкій кишці і, навпаки, додавання цинку надає протилежний ефект [7]. Дослідження *in vitro* на клітинах, що експресують гени *ZIP4* миші або людини [13], а також дослідження *in vivo* на мишах [11] показали, що *ZIP4* зазнає посттранскрипційної регуляції у відповідь на зміну концентрації цинку [13]. В умовах дефіциту цинку білок ZIP4 був сконцентрований на плазматичній мембрані клітин, тоді як у клітинах, багатих цинком, ZIP4 переважно виявляється всередині клітин.

Інша спадкова форма дефіциту цинку зустрічається у білих мишей, у яких мутація виявлена в гені *ZnT4*, який відноситься до групи трансмембранних білків SLC30, що призводить до порушення секреції цинку в молоко з молочної залози. Подібні мутації відбуваються й у людей [3].

Встановлено, що гіпоцинкемія може виникати при гіпермікроелементозах двовалентних металів, оскільки відбувається конкуренція за транспортні системи. Проведені експерименти на щурах показали, що при тривалому надходженні підвищених концентрацій міді в організм спостерігається зниження вмісту цинку в крові і в гомогенатах нирок [17]. При експериментальному гіпермікроелементозі кобальту виявлено зниження концентрації цинку в крові, в гомогенатах печінки та нирок [18].

Виявлено гіпоцинкемію у дітей, які проживають в несприятливих регіонах, де спостерігається підвищений вміст міді і кобальту в питній воді [2]. Гіпоцинкемія може виникати у спортсменів при тривалих фізичних навантаженнях: було виявлено значне підвищення вмісту цинку у волоссі спортсменів і зниження його концентрації в слині, що свідчить про дефіцит цього мікроелементу, який виводиться з організму з потом при тривалому фізичному навантаженні [16]. При дефіциті цинку знижується напруженість Т-клітинного імунітету, тому спортсмени з гіпоцинкемією частіше хворіють простудними та інфекційними захворюваннями, довго відновлюються після травм та у них спостерігається тривале загоєння ран [21].

З даних наукової літератури відомо, що рівень цинку в сітківці ока людини знижується з віком (вікова дегенерація жовтої плями) через мутації в генах, що беруть участь в підтримці гомеостазу сітківки [9].

Початковими ознаками дефіциту цинку є дерматит, діарея, алопеція, втрата апетиту та інші [20]. У хворих з гострим дефіцитом цинку спостерігається дратівливість, депресія, агеїзія (втрата смакових відчуттів), може бути погіршення сутінкового зору [10]. Більш тривалий дефіцит призводить до уповільнення росту і нейропсихологічних розладів, таких як емоційна нестабільність, дратівливість і депресія [14]. Може розвинути імунodefіцит, себорейоподібний дерматит, неврологічні порушення, асперматогенез, гіпогонадотропний гіпогонадизм, безпліддя, хронічний ентерит, уповільнення репаративних процесів [12].

Експериментально підтверджено, що у вагітних з дефіцитом цинку спостерігалася слабкапологова діяльність, атонічні кровотечі, передчасні пологи, наявність вад у плода і новонароджених (розщеплення твердого піднебіння, гідроцефалія, викривлення хребта, грижі, вади серця та інші) [2]. При дефіциті цинку порушується синтез статевих гормонів. Введення щурам з недостатністю цинку прогестерону і естрогену сприяє нормальному розвитку вагітності. Є дані про вплив тестостерону і хоріонального гонадотропіну на надходження цинку в статеві залози самців щурів [8].

У щурів, що містяться на дієті з виключенням цинку, виникає паракератоз, блювота, випадіння волосся, ураження шкіри і слизових оболонок, кератит, затримка росту, зниження толерантності до глюкози. У таких тварин спостерігаються спонтанні аборти, причому викидень має множинні ембріопатії [14]. При дефіциті цинку відбувається пригнічення сперматогенезу у самців, порушення розвитку сім'яників, а саме атрофія епітелію сім'яників, їх придатків, передміхурової залози і гіпофіза [8]. З дефіцитом цинку в слині пов'язують механізм розвитку карієсу зубів [20].

Деякі клінічні дослідження показують, що дефіцит цинку, магнію і вітаміну D незалежно пов'язані зі змінами метаболізму глюкози. Дефіцит цинку може збільшити ризик розвитку резистентності до інсуліну [3].

З іншого боку, експериментально показано, що утримання тварин на дієті, бідній цинком, в 30 разів виразніше, порівняно з нормою, пригнічує ріст деяких пухлин [15].

Деякими авторами досліджено, що при дефіциті цинку зазначалося пригнічення активності лужної фосфатази в хондроцитах епіфізарного хряща, що в подальшому сприяє виникненню дефекту розвитку кісток [20].

Експерименти на щурах показали, що при дефіциті цинку у самок та у їх нащадків затримується розвиток мозку, особливо мозочка, знижується синтез ДНК і гістонів, повільніше вироблялися умовні рефлекси, у дорослих самців було відзначено порушення здатності уникати зіткнення, у самок – підвищена агресивність [10].

З боку обміну ліпідів, дефіцит цинку сприяє розвитку стеатозу печінки та атеросклерозу [10], що слід враховувати у визначенні патогенезу цих захворювань та під час їх лікування.

Дієта з низьким вмістом цинку та високим вмістом фосфору погіршує прояви гіпертонію і викликає серцеву дисфункцію у щурів за умов метаболічного синдрому [5].

В Японії вчені доказали ефективність використання ацетату цинку для лікування пацієнтів з хворобою Коновалова-Вільсона і довели, що прояви деяких клінічних симптомів у цих хворих значно пом'якшилися [6].

Екзогенний цинк може захищати міокардіоцити від реперфузійного пошкодження, але конкретна роль ендогенного цинку в патогенезі реперфузійного пошкодження і в аденозиновій активації залишається невідомою [2].

У літературі є данні вчених про ефективне лікування солями цинку хворих на герпес (вірус герпесу 2 типу) [24].

Також представлені данні про використання цинковмісних препаратів (цинку аспартат) у дітей з

виразковою хворобою 12-палої кишки і хронічним гастродуоденітом, що підвищує ефективність комплексної терапії. В літературі описана позитивна динаміка клінічних проявів хронічного гепатиту В при використанні сірчаноокислої солі цинку з молочнокислим лактобактерієм [20].

Клінічні дослідження підтверджують необхідність використання препаратів цинку в комплексній терапії інфекційних захворювань кишечника у дітей [24].

Причини дефіциту цинку та його вплив на різні тканини та органи представлені на **рис. 2**.

Таким чином, крім аліментарних факторів і ендокринних порушень, зазначених нами вище, причинами гіпоцинкемії можуть бути різні захворювання і генетичні особливості організму.

Гіперцинкемія. Надлишок цинку можливий при виробничих отруєннях, передозуванні цинковмісних препаратів. Стосовно перевищення адекватного вмісту цинку в організмі повідомлень у науковій літературі набагато менше. Показано, що надлишок цинку може викликати гострі і хронічні отруєння, наприклад, при вдиханні цинку зварниками виникає характерне отруєння, яке супроводжується підйомом температури, лихоманкою, гіперсалівацією, головним болем, лейкоцитозом і кашлем. При хронічному впливі підвищених концентрацій цинку виникає анемія, зниження імунної резистентності (гальмування хемотаксису, фагоцитозу, піноцитозу) і уповільнення агрегації тромбоцитів, неврологічні порушення. Якщо цинк надходить інгаляційним шляхом, можливий розвиток пневмофіброзу; при оральному надходженні спостерігається нудота, блювота, виразка шлунка і панкреатит [20].

Таким чином, основними причинами розвитку гіперцинкемії є хронічні отруєння, викликані потраплянням наночастинок цинку через дихальні шляхи. Для проявів гіперцинкемії характерна загальна картина інтоксикації.

Заключення. Цинк є есенціальним біогенним мікроелементом, дуже важливим для перебігу багатьох біохімічних процесів в організмі людини. Як дефіцит, так і надлишок цинку, можуть призводити до розвитку важких патологічних процесів. До дефіциту цинку можуть призводити як аліментарний фактор, так і різні захворювання. Тому для проведення корекції метаболічних порушень при різних патологічних (або пограничних) станах або захворюваннях необхідно досконало вивчати механізми виникнення дефіциту цинку при різних хворобах.

Одним з напрямків сучасної медицини є відносна медицина, об'єктом якої є вивчення функціональних резервів людини, спрямованих на відновлювальне лікування і профілактику захворювань. Мінеральні речовини розглядаються як потенційні

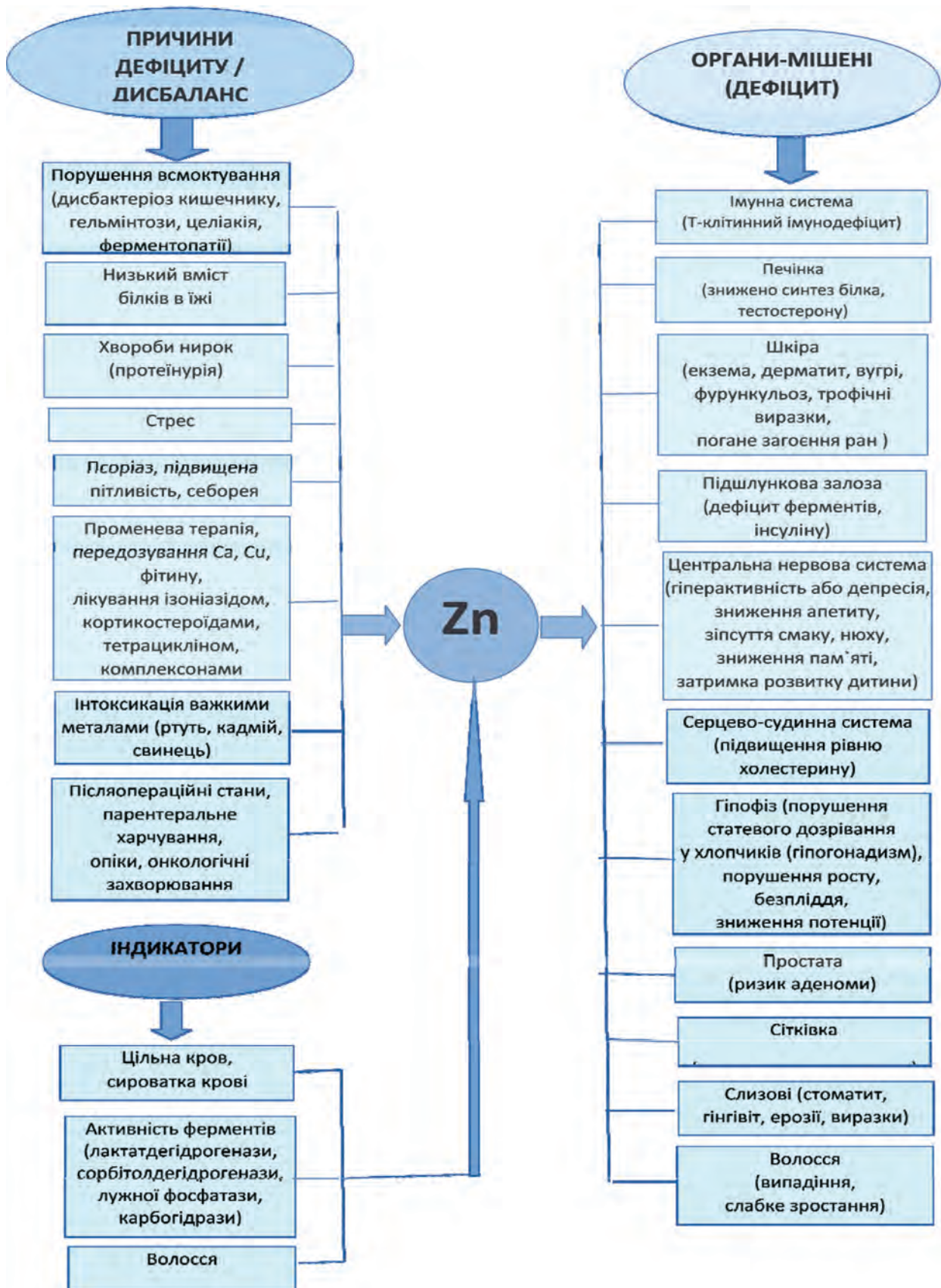


Рис. 2. Причини дефіциту цинку та локалізація патологічного процесу

засоби підвищення внутрішніх можливостей організму (застосування мінеральних вод, препаратів мікроелементів, корекція дієти тощо). Відомо, що подібно вітаміну С, цинк пригнічує вірусну інфекцію. Системне застосування цинку стимулює вироблення лейкоцитів і підтримує активність нейтрофілів, Т-лімфоцитів і натуральних кілерів. Крім того, цинк необхідний для вироблення тимозина – пептида, що регулює диференціювання Т-лімфоцитів. При місцевому застосуванні цинк має протизапальну дію (знижує хемотаксис нейтрофілів, продукцію фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6) і пригнічує гіперсекрецію сальних залоз, що перешкоджає

закупорці пір і формуванню підшкірних сальних кіст (зменшує активність 5-редуктази, за рахунок чого реалізується антиандрогенна дія). Ці ефекти цинку є підставою використання його в косметології. Крім ролі мікроелементів у підтримці молодості і здоров'я шкіри, існує практичний досвід використання препаратів з мікроелементами в дерматології, естетиці та мезотерапії. Таким чином, розробка альтернативних підходів до лікування інфекції, метаболічних порушень, проблем дерматології, відновлення репродуктивності, зокрема, заснованих на корекції мінерального метаболізму, та інших є актуальним напрямком сучасної медицини.

References

1. Antala S, Dempki R. The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals. *Biochemistry*. 2012; 51(5): 963-73. PMID: 22242765. DOI: 10.1021/bi201553p
2. Corbo M, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: A literature review and proposed etiologic classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(4): 616–24. PMID: 23688650. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.028
3. Costarelli L, Muti E, Malavolta M, Cipriano C, Giacconi R, Tesesi S, et al. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009; 21(5): 432–7. PMID: 19427184. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.02.001
4. Shimizu N, Fujiwara J, Ohnishi S, Sato M, Kodama H, Kohsaka T, et al. Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Translational Research*. 2010; 156(6): 350–7. PMID: 21078496. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.08.007
5. Gaither LA, Eide DJ. Eide Eukaryotic zinc transporters and their regulation. *BioMetals*. 2001; 14(3-4): 251–70. PMID: 11831460
6. Hunt JR. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010; 80(4-5): 257-62. PMID: 21462108. DOI: 10.1024/0300-9831/a000032
7. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 151-72. PMID: 15189117. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402
8. Mason KE, Burns WA, Smith JC. Testicular damage associated with zinc deficiency in pre and post-pubertal rats: Response to zinc repletion. *The Journal of Nutrition*. 1982; 112: 1019-28. DOI:10.1093/jn/112.5.1019
9. Suzuki Y, Mitsushima S, Kato A, Yamaguchi T, Ichihara S. High-phosphorus/zinc-free diet aggravates hypertension and cardiac dysfunction in a rat model of the metabolic syndrome. *Cardiovascular Pathology*. 2013; 23(1): 43–9. PMID: 23932324. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.06.004
10. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(12): 872–8. PMID: 23806573. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.008
11. Dufner-Beattie J, Wang F, Kuo YM, Gitschier J, Eide D, Andrews GK. The acrodermatitis enteropathica gene zip4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *The journal of biological chemistry*. 2003; 278(35): 33474–81. PMID: 12801924. DOI: 10.1074/jbc.M305000200
12. McIntosh R, Lee S, Ghio AJ, Xi J, Zhu M, Shen X, McIntosh R, Lee S, Ghio AJ, Xi J, Zhu M, Shen X, et al. The critical role of intracellular zinc in adenosine A(2) receptor activation induced cardioprotection against reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010; 49(1): 41-7. PMID: 20144616. PMCID: PMC2883651. DOI: 10.1016/j.jmcc.2010.02.001
13. Kim M, Krogan NJ, Vasiljeva L, Rando OJ, Nedeja E, Greenblatt JF, et al. The yeast Rat1 exonuclease promotes transcription termination by RNA polymerase II. *Nature*. 2005 Nov 25; 432(7016): 517-22. PMID: 15565157. DOI: 10.1038/nature03041
14. Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, Bishop PN. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. *Survey of Ophthalmology*. 2013; 58(6): 585–609. PMID: 24160731. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.12.002
15. Babenko GA, Klimenko AA. *Tsink i kantserogenez* [Zinc and carcinogenesis]. Kishinev; 1981. p. 65-8. [Russian]
16. Zangieva ZK, Torshin IYu, Gromova OA. Soderzhanie mikroelementov v nervnoy tkani i ishemicheskij insult [Trace element content in nerve tissue and ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2013; 3(2): 30-6. [Russian]
17. Martynova SN, Gorbach TV. Vliyanie soley kobalta na pokazateli energeticheskogo obmena v mitokhondriyakh nefrotitov kryis [The effect of cobalt salts on energy metabolism in rat nephrocyte mitochondria]. *Visnik Kharkivskogo natsionalnogo universitetu im VN Karazina. Seriya: Biologiya*. 2009; 9(856): 24-9. [Russian]

18. Martynova SN, Bryskina NI. Raspredelenie medi v kletkakh pecheni i pochek krysa pri uvelichenom postuplenii ee v organism [Distribution of copper in the cells of the liver and kidneys of rats with increased admission to the body]. *Visnik Luganskogo natsionalnogo universitetu*. 2009; 4(12): 38-43. [Russian]
19. Troegubova NA, Rylova NV, Gilmutdinov RR. Metabolizm magniya i tsinka u sportyshchikov [Magnesium and zinc metabolism in athletes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 4: 1-7. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14249>. [Russian]
20. Mukhina YuG, Klyuchnikov SO, Netrebenko OK, Shcheplyagina LA. Klinicheskoe znachenie narusheniy metabolizma tsinka [Clinical significance of disorders of zinc metabolism] [digital resource]. 2014. Available from: <http://www.medvuz.com/med1808/t3/22.php> [Russian]
21. Nekrasova VI, Skalnyy AV, Dubovoy RM. Rol mikroelementov v povyshenii funktsionalnykh rezervov organizma cheloveka [The role of trace elements in enhancing the functional reserves of the human body]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2006; 1(15): 111-3. [Russian]
22. Skalnyy A. *Mikroelementy: bodrost, zdorove, dolgoletie* [Trace elements: cheerfulness, health, longevity]. M: «Pero»; 2019. 294 p. [Russian]
23. Dason R, Elliot D, Elliot U, Dzhons K. *Spravochnik biokhimiya* [Directory of biochemists]. Per s angl. M: Mir; 1991. 544 p. [Russian]
24. Khaliullina SV. Klinicheskoe znachenie defitsita tsinka v organizme rebenka [Clinical significance of zinc deficiency in the child's body]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6(3): 72-8. [Russian]
25. Cheknev SB, Mezentseva MV, Shapoval IM. Ekspressiya genov tsitokinov v usloviyakh induktsii chelovecheskim syvorotochnym γ -globulinom i ego metallokompleksami s tsinkom [Cytokine gene expression under conditions of induction by human serum γ -globulin and its zinc metal complexes]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; 3(12): 171-6. [Russian]

УДК 577.128:546.47

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИНКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мартынова С. Н., Горбач Т. В., Ярмыш Н. В., Гопкалов В. Г., Поликарпова А. В.

Резюме. Цинк является важным микроэлементом с разнообразными биологическими функциями. В среднем суточная потребность в цинке составляет 10-15 мг. Цинк принимает участие в росте клеток, апоптозе и метаболизме, а также в регуляции эндокринных, иммунных и нейронных функций. На клеточном уровне цинк стимулирует образование полисом, тормозит катализируемое железом свободнорадикальное окисление. Велика роль цинка в нуклеиновом обмене, процессах транскрипции, стабилизации нуклеиновых кислот. Цинк ускоряет синтез коллагена в заживающей ране, оказывает стабилизирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствует высвобождению гидролитических ферментов. Важная роль принадлежит цинку в развитии скелета. В митохондриях цинк угнетает транспорт электронов в дыхательной цепи. Это свойство реализуется в сперматозоидах, где находится много цинка и наблюдается низкая дыхательная активность. Цинк необходим для развития тканей головного мозга. Цинк в организме является компонентом более 300 ферментов. Цинк принимает участие в восстановлении ретинола в сетчатке глаза. Известно, что цинк стабилизирует структуру инсулина (связывается с гексамерами инсулина). Цинк входит в структуру активного гормона вилочковой железы – тимулина, участвует в формировании третичной структуры гонадотропинов и других гормонов. Цинк – липотропный фактор для печени, участвующий вместе с витамином Е в образовании ненасыщенных жирных кислот в организме. Дефицит и избыток цинка могут приводить к тяжелым патологическим процессам. В данной статье описаны обмен цинка в организме, его биологическая роль, причины и признаки гипоцинкемии и гиперцинкемии, применение цинка в терапевтической практике. Изучение особенностей всасывания цинка, распределение его в организме, особенности выведения необходимы для коррекции суточной потребности его в еде и для проведения коррекции метаболических сдвигов при различных заболеваниях.

Имеются данные об эффективности лечения солями цинка больных герпесом 2 типа, пациентов с болезнью Коновалова-Вильсона, хроническим гепатитом В, детей с язвенной болезнью 12-типерстной кишки и хроническим гастродуоденитом.

Ключевые слова: цинк, метаболизм цинка, гипоцинкемия, гиперцинкемия.

UDC 577.128:546.47

Metabolic Effects Of Zinc (Review)

Martynova S. N., Gorbach T. V., Yarmish N. V., Gopkalov V. G., Polikarpova A. V.

Abstract. This article deals with the features of zinc metabolism in the body, its biological role, the causes and signs of hypozincemia and hyperzincemia, as well as the use of zinc in therapeutic practice. The study of

the characteristics of zinc absorption, its distribution in the body, features of its excretion is of huge importance for the correction of its daily dietary requirements and its metabolic shifts in various diseases.

Zinc is an essential microelement with diverse biological functions. On average, the recommended daily allowance for zinc is 10-15 mg. The richest sources of zinc in diet include legumes, sesame, peanuts, bran, egg yolk, liver, and meat. Zinc absorption is inhibited by phytates, copper, phosphates, calcium, and dietary fibers. EDTA, pancreatic juice, citric acid, ascorbic acid, picolinic acid, glycine, glutamate, estrogens, progestins, testosterone, and some peptides increase zinc absorption.

It is known that zinc performs various functions in the body. In particular, zinc is involved in cell growth, apoptosis and metabolism, as well as in the regulation of endocrine, immune and neural functions. At the cellular level, zinc stimulates polysome formation. Furthermore, it inhibits iron-mediated free radical oxidation. There is strong evidence that zinc plays an important role in nucleic acid metabolism, in the processes of transcription, as well as in the stabilization of nucleic acids.

Zinc is known to accelerate collagen synthesis promoting wound healing. In addition, it has a stabilizing effect on the cytoplasmic membrane, preventing the release of hydrolytic enzymes. Zinc is considered to be of huge importance in the development of the skeleton. In mitochondria, zinc inhibits electron transport in the respiratory chain. This property is observed in spermatozoa, where there is a lot of zinc and low respiratory activity is found.

Zinc is essential for the development of brain tissue. Moreover, zinc in the body is a component of more than 300 enzymes. Zinc is involved in the retinol reduction in the retina. It is reported that zinc stabilizes the structure of insulin due to its ability to bind insulin hexamers. Zinc is included in the structure of the active hormone of the thymus gland – thymulin. Furthermore, it participates in the formation of the tertiary structure of gonadotropins and other hormones. Zinc is a lipotropic factor for the liver, which is involved in the formation of unsaturated fatty acids along with vitamin E. In patients with acute zinc deficiency, irritability, depression, ageusia, and twilight vision disorders are observed. Excess amounts of zinc can cause acute and chronic poisoning.

There are converging lines of evidence concerning the effectiveness of treatment with zinc salts in patients with type 2 herpes, Wilson's disease, chronic hepatitis B, children with duodenal ulcers and chronic gastroenteritis. Clinical studies have confirmed the need for administration of zinc-containing drugs in the treatment of infectious intestinal diseases in children.

Keywords: microelements, zinc, zinc metabolism, hypozincemia, hyperzincemia.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування