

DOI: 10.26693/jmbs06.03.037

УДК 612.392.69:615.03:616.098

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В.,
Клименко О. В., Дорошенко А. І.**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЦИНКУ**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

В огляді літератури представлені дані стосовно біохімічних, фізіологічних властивостей цинку, його розподіл в клітинах, вміст в ферментах, вплив цинку на розподіл клітин, апоптоз, кератогенез, остеогенез. Розкриті зміни вмісту цинку при неврологічних і психічних хворобах (депресія, хвороба Альцгеймера, шизофренія, аутизм, алкоголізм, інсульт), цирозі печінки та гепатитах, гастроентерологічних аутоімунних, інфекційних, вірусних захворюваннях.

Цинк має противірусний ефект стосовно вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу, ентеровірусу 70 та інших. Активність цинку в комплексі з вітамінами А, С, D, Е доведена при пандемії COVID-19. Саме забезпечення організму цинком та вищезазначеними вітамінами підвищує резистентність організму до короновірусу, тому що цинк є кофактором 118 білків противірусного захисту організму людини, в тому числі 11 білків інтерферон-1-залежного захисту. П'яти цинкзалежних білків залучені в розпізнавання, обробку і деградацію одноланцюгових вірусних РНК-іонів цинку. В системі піритіон-цинку інгібують коронавірусну РНК-полімеразу, гальмуючи реплікацію вірусів в культурі клітин. Показані фармакологічні властивості препаратів цинку, його раціональні комбінації в лікуванні психічних і неврологічних станів, хвороб печінки, гастроентерологічних, аутоімунних, дерматологічних, серцево-судинних, інфекційних, вірусних захворювань.

Механізм противірусної дії цинку посилює його імунотропний вплив, що пояснюють впливом на декілька факторів. Цинк є кофактором тимуліну; відіграє певну роль у синтезі гама-інтерферону. У структурі інтерлейкіну-2 визначили цинк-залежну ділянку. Дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини, загального вмісту лейкоцитів. Показані фармакологічні властивості препаратів цинку, його раціональні комбінації в лікуванні психічних і неврологічних станів, хвороб печінки, гастроентерологічних, аутоімунних, дерматологічних, серцево-судинних, інфекційних, вірусних захворювань.

Заключення. Визначена дія цинку на репродуктивну функцію, перебіг вагітності і плід, а також на синтез тестостерону.

Ключові слова: цинк, дефіцит цинку, органопротекція; нейротропні, імунологічні, протизапальні, протимікробні, противірусні властивості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування ефективності і органопротекторної дії антиоксидантів рослинного і синтетичного походження», № державної реєстрації 0115U004155.

Актуальність. Одним з найбільш розповсюджених мікроелементів в живих системах після заліза вважається цинк, з яким зв'язується до 10% білків. Цинк може бути позаклітинним структурним елементом та внутрішньоклітинним сигнальним. Вільний цинк міститься в низьких концентраціях – від наномолей до мікромолей. Дефіцит цинку пов'язаний з розвитком важких захворювань органів та систем, передчасним старінням, патологією внутрішньоутробного розвитку плоду, виникненням генетичних вад, а в останні роки також з пандемією COVID-19.

Мета огляду – визначити фармакологічні властивості цинку та показання до застосування препаратів цинку в клінічній практиці.

Сьогодні увага дослідників біологічного напрямку прикута до одного з елементів II групи таблиці Менделєєва – цинку, який грає роль в життєдіяльності людини, тварини, мікроорганізмів [1]. Значення цинку для рослин встановили в 1869 році, для тварин – в 1934 році, для людини – в 1961 році. Цинк є складовою частиною біля 300 металоферментів, таких як РНК та ДНК-полімерази, алкогольдегідрогенази, карбоксипептидази А і В, піруватдегідрогенази, лужної фосфатази, карбоангідрази та інших [2]. Він бере участь в лігандоутворенні з широким колом молекул, може бути представленим в якості структурного внутрішньоклітинного або позаклітинного сигнального елементу, що володіє спектром фармакологічних властивостей [3]. Для гомеостазу цинку важливими є металотіонеїни. Металотіонеїни, білкові молекули з малою молекулярною масою, багаті групами цистеїну, що зв'язують цинк і вважаються внутрішньоклітинними резервуарами цинку. Завдяки металотіонеїнам підтримується гомеостаз цинку, при необхідності здійснюється вивільнення цинку з клітин. Металотіонеїни є скавенжерами вільних радикалів і тому при оксидативному стресі потенціюють антиоксидантний ефект цинку [4, 5]. Завдяки амінокислотам (метіонін) та його похідним (S-аденозилметіоніну, антикодону tРНК в

положенні 34) цинк може зв'язуватися з білками та нуклеїновими кислотами [6].

Визначений розподіл цинку в клітинах: так, в ядрі знаходиться 30-40% цинку, мембрані 10%, цитоплазмі 50%.

Крім того, вміст цинку в лабільних концентраціях виявлений в органелах [1]. В клітині є високозв'язуючі цинк-сайти (металопротеїни) та низькозв'язуючі (інші білки, ліпіди, низькомолекулярні компоненти) [7]. Цинк може накопичуватися в клітинах, що підвищує його лабільний пул в нейронах кори великих півкуль, передміхуровій та підшлунковій залозі, секреторних гранулах передньої долі гіпофізу [8-10]. Використовуючи специфічні внутрішньоклітинні та позаклітинні хелпери переносу цинку, встановили існування специфічних рецепторів цинку на поверхні еритроцитів а також існування всередині них депо, що відповідає за підтримку цинкового гомеостазу. Саме внутрішньоклітинний метаболізм цинку відповідає за вихід цинку з депо і появу цитотоксичних ефектів [11]. Одним з механізмів, що веде до вивільнення цинку з внутрішньоклітинних зв'язків в еритроцитах, може бути виникнення окислювального стресу, коли зменшується кількість небілкових тіольних груп за рахунок пониження рівня відновленого глутатіону, активності каталази, глутатіонпероксидази [12].

Пониження рівня цинку і одночасно активності антиоксидантних ферментів може привести до затримки росту, появ аномалій розвитку, погіршенню пам'яті, уваги, порушенню апетиту [13]. Церебральна недостатність подібно до інших критичних станів пов'язана зі змінами надходження мікроелементів, в тому числі цинку, що спотворює перебіг метаболічних реакцій. При цьому спостерігається накопичення активних форм кисню та пониження вмісту антиоксидантних систем (СОД, толових сполук), що пов'язують з метаболізмом цинку. Супероксиддисмутаза володіє цитозольною цинкмісткою фракцією, тіолові сполуки є регулюючими транспортерами цинку [14, 15]. У хворих з гострою церебральною недостатністю у відділення інтенсивної терапії визначили зменшення сироваткового вмісту цинку та показників антиоксидантного захисту, які прогресували при проведенні традиційної терапії. Введення цинку сульфату дозволило збільшити пул сироваткового цинку, активності СОД, тіолових сполук та оптимізувати традиційну терапію [16]. При інших патологічних процесах нервової системи введення препаратів цинку разом з протокольними препаратами не тільки сприяло активізації хворого, але також реалізувало протизапальну дію [17]. Багаторазові клінічні випробування ствердили наявність у цинку нейропротекторного ефекту. Дефіцит цинку в

період внутрішньоутробного розвитку сприяє формуванню аномалій головного мозку, порушенню функціонування нейронів, передачі збудження, можливому виникненню запалення, стимуляції окиснення цистеїну у складі тубуліну-білка мікротрубочок нейронів [18]. Порушення цинк-залежних сигнальних шляхів у внутрішньоутробному розвитку плоду може сприяти розвитку захворювань нервової системи-м'язової дистрофії Дюшена, хворобі Шарко Марі Тута, Паркінсону та іншим [19].

Певний домен в складі цинкзв'язуючих білків розпізнає конкретні ділянки генома ДНК, зв'язується з ними, сприяє активації багатьох генів. Всі рецептори стероїдів містять подібні цинкові домени «цинкові пальці», активність яких без цинку неможлива [20]. Встановлено більше 50 реакцій, в яких беруть участь «цинкові пальці» та інші цинкзв'язуючі білки. Визначено, що цинк необхідний для таких нейронних процесів як транскрипція генів, підтримка активності гормонів, в тому числі нейростероїдів, убіквітинзалежного протеолізу (деградація, переробка білків, гальмування нейродегенерації), забезпечення стабільності геному (метилування гістонів, ДНК, ацетилювання та ін.), імуномодулюючої дії для синтезу інтерферонів [21]. Певні цинкзв'язуючі білки вважають транскрипційними доменами. Встановлено, що важливим механізмом нейропротекції є саме участь в убіквітинзалежній деградації. Порушення деградації білків веде до накопичення білкових бляшок при нейродегенеративних процесах (наприклад, хворобі Альцгеймера) [22]. Саме цинк є кофактором багатьох процесів, необхідних для керування деградацією білків за участю сигнальних білків убіквітину. Протеоліз здійснюється на протеосомах, коли відбувається звільнення від аномально згорнутих білків та вивільнення амінокислот для синтезу нових білків. Цинкзв'язуючі білки (убіквітинлігази) розпізнають необхідні ділянки в черзі білків і приєднують до цих ділянок молекули убіквітину [23].

В дитячій неврології одними з частих є розлади аутистичного спектру. Ключове місце при розвитку цих розладів є внутрішньоутробна нестача мінералів, в першу чергу цинку, що сприяє ускладненню вагітності і дефекту розвитку плода, порушенням функціонування його органів і систем [24]. Нестача цинку у вагітних може співпадати з пониженим надходженням в організм заліза, фолієвої кислоти, змінами рівня міді, прийомом антибіотиків [25]. Концентрація цинку в організмі контролюється переносниками цинку та цинкзв'язуючими білками. Транспортери поділяють на 2 родини: SIC 39s-ZIPs та ZLC3Os-ZnTs. Післяреєстраційні, регуляційні експресії ZIP та ZnT здійснюються цинкзалежним способом. Переносники родини ZIP

відповідають за транспортування цинку або з позаклітинного простору, або з внутрішньоклітинних компартментів в цитозолі. Особливість родини ZnT полягає в тому, що транспорт цинку здійснюється з цитоплазми у внутрішній простір органел або у зовнішнє середовище клітини [26]. Білки-транспорттери ZnT локалізуються в субклітинних компартментах, а білки ZIP транспорттерів- в плазматичній мембрані клітин [27]. Мутація ZIP може бути пов'язана з патологією розвитку ембріону, змінами гуморального імунітету, появою шизофренії, в той час як мутація ZnT спряжена з діабетом, затримкою росту, порушеннями остеогенезу, хворобою Альцгеймера і Паркінсона.

Дефіцит цинку спостерігається при алкогольній залежності, під впливом прийому етилового спирту в значних дозах [28]. Показана каталітична роль цинку стосовно активності алкогольдегідрогенази, зміни її субстратної активності та окислювальних властивостей. Алкоголь порушує активність транспорттерів цинку, що веде до пониження вмісту цинку в легенях, печінці, жовчному міхурі, периферичній крові, мозковій тканині. Дефіцит цинку в жовчному міхурі веде до підвищення його проникності, ендотоксемії, системному запаленню. Дефіцит цинку в епітелії легенів порушує легеневий бар'єр, веде до виникнення респіраторного дистрес-синдрому. Розвиток ендотоксемії сприяє розвитку запальної дії та алкогольної хвороби печінки. Викликаний алкоголем дефіцит цинку пов'язаний з порушенням передачі нервових імпульсів. Подібні зміни спостерігаються також у плоду, тому що порушується транспорт цинку крізь плацентарний бар'єр та виникає алкогольний синдром плоду [29, 30].

Цинк при неврологічній симптоматиці доцільно призначати з препаратами вітаміну С, що є антиоксидантом, та приймає участь в біосинтезі колагену, карнітину, тирозину, пептидних гормонів. При недостатності цинку особливо часто у дітей при прийомі антигіпертензивних засобів, палінні діагностують кишкові розлади, харчову сенсibiliзацію, ферментативну недостатність (особливо ферментів, що беруть участь в синтезі ДНК, транскрипційних факторів), запальні захворювання кишечника [31].

Цинк міститься в білках родини SMART, які вважають частиною цинк-опосередкованої сигнальної системи, асоційованої з розвитком розладів аутистичного спектру та іншими психічними захворюваннями [32].

Зі змінами вмісту цинку пов'язують виникнення захворювань життєво важливих органів, в тому числі печінки, особливо при інтоксикаціях, в тому числі алкоголем. При цьому спостерігають активацію глутаматсинтезуючої системи, що веде

до пониження здібності синтезувати альбумін та амінокислотному дисбалансу. При прогресуванні хвороб печінки знижується маса хворих в зв'язку з дефіцитом харчування, а також здібність метаболізувати амоній в печінці. Тому надалі детоксикуюча амоній-функція печінки знижується, що веде до гіперамоніємії. Терапія амінокислотами з розгалуженими зв'язками може привести до посилення амінокислотного дисбалансу, хоча поліпшується здібність синтезувати альбумін. В той же час введення препаратів цинку нормалізує здатність печінки метаболізувати амоній. При нестачі цинку розвиваються також інші захворювання травної системи-коліти, гастроентерити [33-35].

В зв'язку з тим, що при більшості захворювань, в тому числі неврологічних, психічних поряд з констатацією пониження вмісту цинку, визначають зміни функціонування імунної системи, почали досліджувати імуномодулюючу дію препаратів цинку [36].

Імунотропну дію цинку пояснюють декількома механізмами: 1) цинк є кофактором тимуліну та необхідним елементом в перетворенні претимуліну в тимусі, який регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові, стимулює їх нездорівання; 2) цинк відіграє певну роль у синтезі гама-інтерферону, тому що за відсутності цинку відмічено значне пониження цього цитокіну; 3) у структурі інтерлейкіну-2 визначили цинк-залежну ділянку, адже в разі дефіциту цинку продукція цього цитокіну знижується; 4) дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимусу, лімфовузлів, селезінки, мигдалин), загального вмісту лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів, розвитку їх функціональної недостатності. При пониженні кількості Т-лімфоцитів порушується міоген- та антиген індукований синтез ДНК, співвідношення Т- та В-лімфоцитів, хоча кількість В-лімфоцитів не змінюється. При цьому при пониженні IgG, IgA, IgM рівень IgE підвищується. Однак незмінним залишається фагоцитоз при пониженні рівня трансфераз та відбуваються інші порушення діяльності імунної системи; 5) дослідження показали, що цинк негативно впливає на вміст прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин альфа, та інтерлейкін 1-бета, що виробляють активні форми кисню, що свідчить про антиоксидантний вплив цинку. Це є підставою для рекомендації включення цинку в лікування хворих, де тригером є оксидативний стрес [36-38]. З пониженням вмісту цинку в організмі стали пов'язувати виникнення ряду аутоімунних захворювань, таких як астма, а також гострих респіраторних захворювань [39, 40].

Імунотропна дія цинку обґрунтовує доцільність його включення в фармакотерапію деяких

дерматологічних захворювань, таких як вугри, облісіння, нейродерміти, трофічні виразки. Прийом препарату цинку, що містить гідратований сульфат цинку, показав ефективність при монотерапії звичайних вугрів та облісіння, а також при лікуванні трофічних виразок в умовах включення його в традиційну комплексну фармакотерапію [41, 42].

Цинк володіє як і інші солі важких металів протимікробною дією завдяки здатності викликати денатурацію білків мікроорганізмів. Приймаючи до уваги ці властивості, препарати цинку призначали в офтальмології в очних краплях для лікування кон'юнктивітів та блефаритів [43, 44]. Зважаючи на протимікробні властивості цинку його препарати стали включати в комплексну фармакотерапію діареї у дітей [45]. Правда ефективність препаратів цинку при діареї пов'язували не лише з протимікробною властивістю, а також зі здатністю впливати на секрецію рідини. Дія цинку відбувається в тонкому кишечнику, де він може впливати на секрецію рідини, інгібуючи цАМФ. Були також отримані результати щодо доцільності призначення препаратів цинку при лікуванні холери [46]. Дослідники стверджували, що включення препаратів цинку до традиційної фармакотерапії холери, сприяло більш швидкому одужанню хворих. Так, після прийому препаратів цинку в комплексній фармакотерапії холери стали краще почувати 40% пацієнтів на другий день, 81% – на третій.

Антимікробна активність препаратів цинку встановлена стосовно грамположитивних прокаріотів роду *Staphylococcus*, грамнегативних прокаріотів роду *Escherichia*, грибів роду *Candida*.

В кінці минулого сторіччя в 1973 році з'явилися роботи Брюса Коранту про наявність у цинку протівірусної активності, яка реалізується завдяки пригніченню реплікації вірусів. Додавання препаратів цинку дітям та підліткам з серцево-судинною патологією після щеплення від вірусу грипу типу А сприяло пониженню рівня протизапального цитокіну ФНП-альфа [47, 48]. Цинк має протівірусний ефект стосовно вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу, ентеровірусу 70 та інших. Активність цинку в комплексі з вітамінами А, С, D, Е доведена при пандемії COVID-19. Саме забезпечення організму цинком та вищезазначеними вітамінами підвищує резистентність організму до коронавірусу SARS-

CoV-2, тому що цинк є кофактором 118 білків протівірусного захисту організму людини, в тому числі 11 білків інтерферон-1-залежного захисту проти коронавірусу [49]. 5 цинкзалежних білків залучені в розпізнавання, обробку і деградацію одноланцюгових вірусних РНК-іонів цинку в системі піритіон-цинку інгібують коронавірусну РНК-полімеразу, гальмуючи реплікацію вірусів в культурі клітин [49]. Цинк з ніацином, селеном, вітамінами групи А, С, D, Е сприяє збереженню популяції лімфоцитів, запобігає старінню [50]. Додавання цинку до дієти телят з коронавірусною діареєю усуває симптоми, понижують вміст корона вірусу, запобігає розвитку запалення [51, 52, 53]. Встановлено, що забезпеченість організму цинком сприяє гальмуванню формування «цитокінового шторму», характерного для COVID-19, зниженню системного хронічного запалення і компенсації коморбідних патологій, в тому числі серцево-судинних у хворих COVID-19 [54].

При всіх станах, які супроводжуються порушеннями вмісту цинку страждають показники діяльності серцево-судинної системи [55]. Серед інших фармакологічних властивостей цинку зазначали його здатність впливати на репродуктивну функцію, ріст і розвиток плода, перебіг вагітності [56], а також на апоптоз і остеогенез [1].

Заклучення. Цинк грає важливу роль в біохімічних та фізіологічних процесах організму, його розвитку та функціонуванні. Препарати цинку беруть участь в діяльності всіх органів та систем, реалізації імунотропної, протимікробної, протівірусної, протизапальної дії. Визначений синергізм цинку в сполученні з вітамінними та іншими метаболітотропними препаратами, доцільність включення препаратів цинку в комбіновану фармакотерапію неврологічних гастроентерологічних, серцево-судинних, аутоімунних бактеріальних, вірусних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Спочатку буде проведено визначення фармакологічних властивостей форм випуску та призначень препаратів заліза, так як вміст іонів заліза в організмі переважає над цинком. Надалі будуть висвітлені властивості препаратів кальцію та магнію з урахуванням нових даних щодо механізмів їх дії, фармакодинаміки і призначення до застосування.

References

1. Chekman IS, Ulberg ZR, Rudenko AD, Marushko YuV, Gruzina TG, Reznichenko AS, et al. Tsynk i nanotsynk: vlastyivosti, zastosuvannya u klinichniy praktytsi [Zinc and nano zinc: properties, application in clinical practice]. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys*. 2013; 3-4(2): 47-53. [Ukrainian]
2. Danchin A. Zinc, an unexpected integrator or metabolism? *Microbiol Biotechnology*. 2020; 13(4): 895-8. PMID: 32153121. PMCID: PMC7264881. doi: 10.1111/1751-7915.13549
3. Garmaza YuM, Slobozhanina EI. Essentsialnost i toksichnost tsinka. Biofizicheskie aspekty [Essencence and zinc toxicity. Biophysical aspects]. *Biofizika*. 2014; 59(2): 322-33. [Russian]

4. Garmaza YuM, Tomashevskiy AV, Slobozhanina EI. Metallothioneiny mlekopitayushchikh – struktura i biokhimičeskaya rol [Metallothioneins of mammals - Structure and biochemical role]. *Izvestiya Natsionalnoy akademii nauk Belorussii. Seriya biologicheskikh nauk*. 2016; 1: 107-16. [Russian]
5. Kumura T, Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(3): 336-9. PMID: 26959009. PMCID: PMC4813198. doi: 10.3390/ijms17030336
6. Krezel A, Maret W. The biological, inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 611:3-19. PMID: 27117234. PMCID: PMC5120989. doi: 10.1016/j.abb.2016.04.010
7. Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *Biofactors*. 2014; 40(1): 27-40. PMID: 23804522. doi: 10.1002/biof.1114
8. Fukada T, Kanbe T, Eds. Zinc signal in brain function. In: *Zinc signals in cellular functions and disorders*. Tokyo: Springer Japan; 2014. p. 161-175. PMID: 24102664. doi: 10.1007/978-4-431-55114-0_8
9. Petkovic V, Miletta MC, Eblé A, Iliev DI, Binder G, Flück CE, et al. Effect of zinc binding residues in growth hormone (GH) and altered intracellular content on regulated GH secretion. *Endocrinology*. 2013; 154: 4215-25. PMID: 23970781. doi: 10.1210/en.2013-1089
10. Franz MC, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman MR, Hediger MA, et al. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol aspects Med*. 2013; 34: 735-74. PMID: 23506906. PMCID: PMC4046638. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.007
11. Skolny AF, Skalnaya MG, Grabeklis AR, Skalnaya AA, Tinkov AA. Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse. *Eur J Nutr*. 2018; 57(7): 2313-22. PMID: 29177978. doi: 10.1007/s00394-017-1584-y
12. Teriv PS, Shkurupiy DA. Obmin tsynku, regulyatsiya antyoksydantnogo zakhystu ta yikh korektsiya u khvorykh z gostroyu tserebralnoyu nedostatnistyu [Exchange of zinc, regulation of antioxidant protection and their correction in patients with acute cerebral insufficiency]. *Bil, anesteziya ta intensyvna terapiya*. 2019; 2: 141-7. [Ukrainian]
13. Turchyna SI. Tsynk ta somatostatevyi rozvytok pidlitkiv [Zinc and Somatostive Development of Adolescents]. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2017; 13(2): 49-53. [Ukrainian]
14. Badzhinyan SA. Antioksidantnaya terapiya-zashchita mozga ot svobodnykh radikalov [Antioxidant therapy-protection of the brain from free radicals]. *Meditsinskaya nauka Armenii NANRA*. 2017; 57(1): 35-44. [Russian]
15. Hughes CG, Brummel NE, Girard TD, Graves AJ, Ely EW, Pandaripande PP. Change in endothelial vascular reactivity and acute brain dysfunction during critical illness. *Br J Anaesth*. 2015; 115(5): 794-5. PMID: 26475809. PMCID: PMC4608489. doi: 10.1093/bja/aev332
16. Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Kilchevskiy MA. Sinergidnoe primeneniye tsinka i vitamina C dlya podderzhki pamyati, vnimaniya i snizheniya riska razvitiya zabolevaniy nervnoy sistemy [Synergic application of zinc and vitamin C to support memory, attention and reducing the risk of developing diseases of the nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2017; 117(7): 112-9. [Russian]. PMID: 28514338. doi: 10.17116/jnevro20171171275-84
17. Sheybakh LG. Rol, znachenie tsinka v perinatologii [Role, zinc value in perinatology]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 2: 30-36. [Russian]
18. Mackenzie GG, Salvador GA, Romero C, Keen CL, Oleiza PL. A deficit in zinc availability can cause alterations in tubulin thiol redox status in cultured neurons and in the developing fetal rat brain. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(2): 480-9. PMID: 21600978. PMCID: PMC3506427. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.028
19. Hegin S, Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathology. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 5: 1-8.
20. Presnyakova MV, Kostin OV, Albitskaya ZhV. Biologicheskaya rol tsinka i ego znachimost v patogeneze rasstroystv auticheskogo spektra [The biological role of zinc and its significance in the pathogenesis of the autistic spectrum disorders]. *Spetsialnaya i klinicheskaya psikiatriya*. 2019; 29(3): 63-70. [Russian]
21. Mlyniec K, Singewald KN, Holst B, Novak G. GPR39 Zn²⁺-sensing receptor: A new target in antidepressant development? *Affect Dis*. 2015; 174: 89-100. PMID: 25490458. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.033
22. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2014; 10: 485-502. PMID: 24144963. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1771
23. Galston BA, Skalir EP, Clarin WJ. Binding transition metals in store proteins. *Sci. China life*. 2016; 50: 792-802. PMID: 27430886. PMCID: PMC5123432. doi: 10.1007/s11427-016-5088-4
24. Macedoni-Lukšič M, Gosar D, Bjørklund G, Oražem J, Kodrič J, Lešnik-Musek P, et al. Levels of metals in the blood and specific polymorphisms in the urine in children with autism spectrum disorders. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 163(1): 2-10. PMID: 25234471. doi: 10.1007/s12011-014-0121-6
25. Shtykova ON, Legonkova TN, Stepina TG, Voytenkova OV, Sofronov VV, Stefanov MM. Tsinkdefitsitnye deti: dolgovremennyye posledstviya i perspektivy zdorovya. Pishchevaya neperenosimost u detey [Zinc-defective children: long-term consequences and health prospects. Food intolerance in children]. *Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii*. 2018: 176-183. [Russian]

26. Sheybak VM. Transportnaya rol syvorotochnogo albumina, tsink i zhirnye kysloty [Transport role of serum albumin, zinc and fatty acids]. *Vestnik VGMTs*. 2015; 14(2): 16-22. [Russian]. doi: 10.5771/0947-9856-2016-1-14
27. Kruis W, Phuong NG. Iron deficiency, zinc, magnesium vitamin deficiencies in Crohn disease. Substitute or not. *Dig Dis*. 2016; 34: 105-13. PMID: 26982488. doi: 10.1159/000443012
28. Shield TKD, Parry C, Rehim G. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res*. 2014; 35: 155-60.
29. Marger L, Schubert C, Bernard D. Zinc as undfrapresiated modulatory factor of brain function. *Biochem Pharmacol*. 2014; 91: 426-35. PMID: 25130547. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.002
30. Jansen WJ. Alveolar macrophage dysfunction and chronic alcohol use. *Time to think about zinc*. 2013; 188: 716-23. PMID: 24032380. PMCID: PMC3826189. doi: 10.1164/rccm.201307-1382ED
31. Prasad AS. Discovery of human risk deficiency. 50 years later. *J Trace element Med Biol*. 2012; 26: 66-9. PMID: 22664333. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.04.004
32. Shchelyagina NA. Pitanie beremennykh zhenshchin i programmirovaniye zabolevaniy rebenka na raznykh etapakh ontogeneza (teoreticheskie i prakticheskie voprosy) [Food of pregnant women and programming of child diseases at different stages of ontogenesis (theoretical and practical issues)]. *Lechenie i profilaktika*. 2012; 1: 6-15. [Russian]
33. Nishito Y, Kambe T. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018; 64(1): 1-7. PMID: 29491267. doi: 10.3177/jnsv.64.1
34. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016; 15(1): 7-16. PMID: 26626635. doi: 10.5604/16652681.1184191
35. Katayama K, Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, et al. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease. *J Clin Med Res*. 2018; 10(5): 437-44. PMID: 29581807. PMCID: PMC5862092. doi: 10.14740/jocmr3374w
36. Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition*. 2014; 3: 1404-14. PMID: 25280421. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.018
37. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 53(9): 1748-59. PMID: 22960578. PMCID: PMC3506432. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.568
38. Eide DJ. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics*. 2011; 3(11): 1124-9. PMID: 21789324. doi: 10.1039/c1mt00064k
39. Bonaventura P, Benedetti G, Albarade F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(4): 277-85. PMID: 25462582. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008
40. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaii MS. Effect of zinc supplementation in children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2014; 20(6): 391-6. PMID: 24960516. doi: 10.26719/2014.20.6.391
41. Hemild H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011; 5: 51-8. PMID: 21769305. PMCID: PMC3136969. doi: 10.2174/1874306401105010051
42. Kochergina NG, Petrunin DD. Sovremennyy vzglyad na problemu vybora lekarstvennoy formy terapii naruzhnoy terapii [Modern look at the problem of choosing the medicinal form of external therapy therapy]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011; 6: 84-94. [Russian]
43. Nasrulaeva KhN, Magomedova RG, Magomedovpa NM, Alkhadov RT, Magomedova ZSh, Labianova ON. Preparat tsinkteril-teva v kompleksnoy terapii dermatozov [The drug is citridil-teva in complex therapy of dermatosis]. *Sbornik nauchnykh po itogam raboty «Nauka i innovatsii-sovremennaya kontseptsiya Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma*. M: Interkhim; 2019. p. 42-44. [Russian]
44. Chekman IS, Ulberg ZR, Malanchuk VO, Gorchakova NO, Zupanets IA. *Nanonauka, nanobiologiya, nanofarmakologiya* [Nanoscience, Nanobiologist, Nanofarmabologiya]. K: Poligraf plyus; 2012. 328 s. [Ukrainian]
45. Javanbakht M, Daneshpazhoo M, Chams-Davatchi C, Eshraghian M, Zarei M, Chamari MD. Serum selenium, zinc, and copper in early-diagnosed patients with pemphigus vulgaris. *Iran J Public Health*. 2012; 41(5): 105-9.
46. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, Keene WE, Morse D, Thanassi M, et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis*. 2012; 205(9): 1374-81. PMID: 22454468. doi: 10.1093/infdis/jis206
47. Bruzzese E, Lo Vecchio A, Guarino A. Hospital management of children with acute gastroenteritis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(1): 23-30. PMID: 23196854. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835a352f
48. Kim ET, Roche KL, Kulej K, Spruce LA, Seeholzer SH, Coen DM, et al. SAMHD1 Modulates Early Steps during Human Cytomegalovirus Infection by Limiting NF-κB Activation. *Cell Rep*. 2019; 28(2): 434-48. PMID: 31291579. PMCID: PMC6662646. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.027

49. Yalçın SS, Engür-Karasimav D, Alehan D, Yurdakök K, Ozkutlu S, Coekun T. Zinc supplementation and TNF- α levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2011; 25(2): 85-90. PMID: 21514808. doi: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002
50. Gromova OO, Torshin IYu. Vazhnost tsinka dlya podderzhaniya aktivnosti belkov vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta: analiz publikatsiy, posvyashchennykh COVID-19 [The importance of zinc to maintain the activity of proteins of congenital antiviral immunity: analysis of publications dedicated to COVID-19]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 8(3): 151-39. [Russian]
51. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, et al. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52(1): 56-65. PMID: 32201449. PMCID: PMC7074424. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20
52. Redkin R, Orlovetskaya N, Dankevich O. *Tsink-dieta molodosti* [Zinc diet youth]. *Fapmatsevt Praktik.* 2017; 10: 46-9. [Russian]
53. Sobowale OA, Parry-Jones AR, Smith CJ, Tyrrell PJ, Rothwell NJ, Allan SM. Interleukin-1 in Stroke: From Bench to Bedside. *Stroke.* 2016; 47(8): 2160-7. PMID: 26931154. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010001
54. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol.* 2012; 160(3-4): 468-72. PMID: 22818659. PMCID: PMC7117232. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019
55. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39(7): 1120-1132. PMID: 29926844. PMCID: PMC6289396. doi: 10.1038/aps.2018.25
56. Shikh EB. Rol mikronutrientov v sokhraneniі zdorovya materi, profilaktik patologicheskikh sostoyaniy novorozhdennykh [The role of micronutrients in preserving the health of the mother, the prevention of pathological states of newborns]. *Ros Vestnik akushera-ginekologa.* 2014; 14(2): 37-42. [Russian]

УДК 612.392.69:615.03:616.098

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ЦИНКА

**Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Шумейко Е. В.,
Клименко Е. В., Дорошенко А. И.**

Резюме. В обзоре литературы представлены данные о биохимических, физиологических свойств цинка, его распределение в клетках, содержание в ферментах, влияние цинка на деление клеток, апоптоз, кератогенез, остеогенез. Раскрыты изменения содержания цинка при неврологических и психических болезнях (депрессия, болезнь Альцгеймера, шизофрения, аутизм, алкоголизм, инсульт), циррозе печени и гепатитах, гастроэнтерологических аутоиммунных, инфекционных, вирусных заболеваниях.

Цинк имеет противовирусный эффект в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа, энтеровируса 70 и др. Активность цинка в комплексе с витаминами А, С, D, Е доказана при пандемии COVID-19. Именно обеспечения организма цинком и вышеупомянутыми витаминами повышает резистентность организма к коронавирусу, потому что цинк является кофактором 118 белков противовирусной защиты организма человека, в том числе 11 белков интерферон-1-зависимого защиты. Пять цинкзалежных белков вовлечены в распознавание, обработку и деградации одноцепочечных вирусных РНК-ионов цинка. В системе пиритион-цинка ингибируют коронавирусной РНК-полимеразы, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток. Показаны фармакологические свойства препаратов цинка, его рациональные комбинации в лечении психических и неврологических состояний, болезней печени, гастроэнтерологических, аутоиммунных, дерматологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, вирусных заболеваний.

Механизм противовирусного действия цинка усиливает его иммуностропное влияние, объясняют влиянием на несколько факторов. Цинк является кофактором тимулина; играет определенную роль в синтезе гамма-интерферона. В структуре интерлейкина-2 определили цинк-зависимую участок. Дефицит цинка у человека сопровождается снижением массы лимфоидной ткани, общего содержания лейкоцитов. Показаны фармакологические свойства препаратов цинка, его рациональные комбинации в лечении психических и неврологических состояний, болезней печени, гастроэнтерологических, аутоиммунных, дерматологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, вирусных заболеваний.

Заключение. Определено действие цинка на репродуктивную функцию, течение беременности и плод, а также на синтез тестостерона.

Ключевые слова: цинк, дефицит цинка, органопротекция; нейротропные, иммунологические, противовоспалительные, противомикробные, противовирусные свойства.

UDC 612.192.69:615.03:616.08

Pharmacological Properties of Zinc Drugs**Zaychenko G. V., Gorchakova N. A., Shumeiko O. V., Klymenko O. V., Doroshenko G. I.**

Abstract. The review represents data about biochemical and physiological zinc properties, its pharmacological influence. Among the trace elements, zinc is one of the most used elements in biology and medicine. Zinc preserves molecular integration, influences the growth and division of cells, is included in some enzymes. Metallothioneins bind zinc with high affinity and serve as intracellular zinc reservoir. They may release free intracellular zinc when needed and mediate physiological zinc role, maintain zinc homeostasis in brain synaptic activity. Metallothioneins are strong radical scavengers that is why zinc plays the main role in oxidative stress. It is intracellular regulator, which influences apoptosis, osteogenesis, keratogenesis, provides intracellular support to proteins during molecular integration. It is a structural component in nucleonic acids and gene regulator proteins.

Zinc deficiency has been detected in neurological and psychic diseases. Zinc supplement was effective in patients with stroke and brain injury. Zinc has a positive impact on memory and reduces hyperactivity in children. Zinc is involved in signals neurotransmission. Its deficiency in brain is connected with Alzheimer's disease, depression, schizophrenia that is why it is used for the treatment of these diseases. Vitamin C is the zinc synergist in the treatment of neurological and psychic diseases as it has antioxidant properties, takes place in detoxication. Zinc plays the important role in autistic disorders in children and is included in the pharmacotherapy of this status.

Zinc deficiency leads to liver diseases, hepatitis, liver cirrhosis and gastrointestinal disturbances such as appetite loss, diarrhea, and anorexia.

In chronic liver diseases, zinc corrects amino acids disbalance, capacity to synthesize albumin, metabolize ammonium. It was shown that zinc as a heavy metal has antimicrobial action in diarrheas, cholera and other gastrointestinal diseases. It was detected that zinc has antiviral effects in herpes diseases and diseases of upper respiratory ways.

Conclusion. Zinc deficiency is connected with some autoimmune diseases such as asthma, eczema and other dermatological diseases. The supply of human organism with zinc and vitamins A, C, D and E is a promising approach because it is a cofactor of 118 proteins aimed at antiviral protection of the human body including interferon-1-dependent proteins against coronavirus. It was shown that zinc helps to inhibit «cytokine storm» characteristic of COVID-19, reduces chronic systemic inflammation and compensates for comorbid pathologies of cardiovascular system in patients with COVID-19. Zinc may influence other systems such as reproductive function, pregnancy, fetus, testosterone synthesis.

Keywords: zinc, zinc deficiency, organoprotection; neuroprotection, neurotropic, immunologic, anti-inflammatory, antimicrobial, antivirus properties.

ORCID and contributionship:Ganna V. Zaychenko: 0000-0002-3506-4800 ^{A,C,E,F}Nadezhda O. Gorchakova: 0000-0001-7311-7347 ^{B,C,D,E}Olena V. Klymenko: 0000-0002-2537-7029 ^{A,C,D,F}Anna I. Doroshenko: 0000-0002-6158-0964 ^{B,C}Olena V. Shumeiko: 0000-0003-0655-0911 ^{E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Olena V. Klymenko**

Bogomolets National Medical University,

Department of pharmacology

34, Peremogy Ave., Kyiv 03080, Ukraine

tel: +38679319211, e-mail: klymenkoolena75@gmail.com

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.

Received: 28.03.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування