

# Патофизиология микроэлементозов.

## Сообщение 2. Цинк

Оберлис Д.<sup>1</sup>, Скальный А.В.<sup>2,4</sup>, Скальная М.Г.<sup>2</sup>, Никоноров А.А.<sup>3</sup>, Никонорова Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Техасский технический университет, шт. Техас, США

<sup>2</sup> — АНО «Центр биотической медицины» — Сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

<sup>3</sup> — Оренбургский государственный медицинский университет, г.Оренбург

<sup>4</sup> — Оренбургский государственный университет, г.Оренбург

*В статье представлены основные кинетические данные цинка и его биологическая роль в организме человека. Рассмотрены возможные механизмы реализации его биологических функций на уровне как клетки, так и целостного организма. Представлены основные симптомы, связанные как с дефицитом, так и с избытком цинка, рассмотрены цинк-ассоциированные заболевания.*

**Ключевые слова:** цинк, биологическая роль, цинк-ассоциированные заболевания

В организме взрослого человека содержится 1,5–3 г цинка. Цинк обнаружен во всех органах и тканях; больше всего его содержание в предстательной железе, сперме, коже, волосах, мышечной ткани, клетках крови. АУП цинка для человека — 12 мг/сутки, ВДУП — 40 мг/сутки (МР 2.3.1.1915-04).

Оптимальная интенсивность поступления цинка в организм — 10–15 мг/день. Дефицит цинка в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (1 мг/день и менее), а порог токсичности — 600 мг/день.

В организм цинк попадает с пищей и водой. Особенно много цинка содержится в говядине, печени, морских продуктах (устрицы, вообще моллюски, сельдь), пшеничные зародыши, рисовые отруби, овсяная мука, морковь, горох, лук, шпинат, орехи.

### Цинк: основные кинетические данные [1]

Суточное поступление с продуктами питания — 13 мг; суточное поступление с воздухом — 0,1 мг; резорбция (%) — 20–30; суточное выделение с мочой — 0,5 мг, с калом — 11 мг, с потом — 0,8 мг (2–3 мг в жарком климате), волосы и др. — 0,03 мг. Период полувыведения из организма — 245 суток.

### Значение для жизнедеятельности организма

Впервые эссенциальность цинка продемонстрировали Todd с соавторами (1934) в опытах на крысах.

Патогенетическая роль дефицита цинка у человека впервые была показана в развитии заболевания молодых мужчин в сельских районах южного Ирана [2], рацион которых состоял почти исключительно из цельного бездрожжевого хлеба с минимальным количеством животного белка. В дальнейшем была показана патогенетическая значимость цинка в развитии целого ряда заболеваний [3–9].

### Поступление в организм

Определяющими гомеостаз цинка факторами наряду с содержанием в пище данного элемента является содержание в рационе фитата (D-мио-инозитол-1,2,3,4,5,6-гексафосфат, представляет собой сложный эфир циклического шестиатомного полиспирта мио-инозитола (или мио-ино-

зита) и шести остатков и кальция). Фитат является основным компонентом растительного происхождения, влияющим на гомеостаз цинка. Способность фитата к образованию комплексов в сочетании с синергическим действием кальция изменяет потребность в цинке. Хотя кальций не является специфическим для этого взаимодействия элементом, поскольку другие катионы могут обладать аналогичными свойствами, но он присутствует в пище в самых больших концентрациях.

Молярное отношение фитат : цинк, равное 10:1 и менее, как правило, обеспечивает нормальный гомеостаз цинка при большинстве диет с низким и средним содержанием кальция [10].

### Распределение и депонирование в организме

Всасывание цинка происходит преимущественно в тонком кишечнике посредством металлотронеина, который вырабатывается энтероцитами. Всосавшийся цинк транспортируется в крови в связанном с альбумином состоянии и большая часть его поступает в печень (главное депо), а также в костную и мышечную ткань. Специфический домен связывания цинка на альбумине человека сформирован двумя остатками гистидина (His-67 и His-247 — N-лиганд), аспарагина (Asn-99 — O-лиганд), аспарагиновой кислоты (Asp-249), обладающий гидрофильными свойствами [11].

Цинк широко распространен в организме. Костный мозг, почки, семенники и тимус являются тканями, в которых в первую очередь снижается содержание цинка при его дефиците. Поджелудочная железа сохраняет значительные концентрации цинка даже при его хроническом недостатке. Вместе с увеличением количества цинка в поджелудочной железе происходит увеличение количества металлотронеинов I и II [12].

Простата содержит самые высокие концентрации цинка, однако этот цинк не считается равнозначным цинку крови и не перераспределяется в другие ткани: простата является местом синтеза и хранения семенной жидкости, содержащей высокие концентрации цинка, что однозначно определяет его роль в реализации репродуктивной функции. Ткани внутренних органов имеют несколько более высокие, чем мышечные ткани, концентрации цинка, что, возможно, отражает их большую метаболическую активность.

## Выделение

В норме цинк выводится через желудочно-кишечный тракт. Благодаря весьма значительным количествам цинка, выделяемым в двенадцатиперстную кишку, потери этого микроэлемента в тонком кишечнике являются основным фактором его гомеостаза. Содержание цинка в моче человека изо дня в день постоянно и составляет от 0,6 до 0,8 мг в сутки. При дефиците цинка его концентрация в моче снижается, что отражает режим активации его реабсорбции в почках [5].

Потребление спиртных напитков, острые и хронические инфекции мобилизуют запасы цинка в организме и увеличивают его выведение с мочой [13, 14]. Потери крови приводят к быстрому истощению запасов цинка — около 6,5 мкг на мл крови (1 мкг/мл — в плазме, 12 мкг/мл — упакованных эритроцитов) [5].

Некоторые лекарства являются прекрасными хелатирующими агентами и усиливают выделение цинка. Пищевые добавки и консерванты, например ЭДТА, могут также вызывать усиление экскреции цинка из организма. Аналогичным образом действуют и некоторые гормоны (кортизол).

## Метаболическая функция цинка

Кроме кофакторной функции в реализации деятельности многих Zn-зависимых металлоферментов [15], участвующих в широком спектре различных специфических и общих метаболических путей, цинк выполняет и ряд функций, не связанных с ферментативной активностью [16].

Цинк требуется для синтеза белков, в том числе коллагена, и, следовательно, формирования межклеточного матрикса и костей. Принимает участие в процессах деления и дифференцировки клеток, реализации Т-клеточного иммунитета, депонирования инсулина поджелудочной железы в специфических гранулах (Zn-инсулин, димерный и тетрамерный), реализации метаболического эффекта полового гормона дегидротестостерона. Цинк играет важнейшую роль в процессах регенерации кожи, роста волос и ногтей, секреции сальных желез. Цинк способствует всасыванию витамина Е и поддержанию нормальной концентрации этого витамина в крови.

Цинкзависимые ферменты делятся на три типа. К первому типу относятся ферменты, в которых цинк непосредственно входит в структуру белка или его активный центр. Ферменты второго типа структурно с цинком не связаны, но их активность индуцируется и регулируется цинк-фингерными протеинами или факторами транскрипции, вспомогательными белками экспрессии ДНК. Третья группа объединяет ферменты, активность которых регулируется посредством ингибирования цинком.

## Неферментативные функции цинка

### Гемоглобин

Гемоглобин состоит из четырех имеющих третичный уровень структурной организации полипептидных цепей, каждая из которых в своём функциональном домене содержит молекулу гема. Взаимодействие этих мономерных белков с образованием тетрамерной структуры в виде молекулы Hb, имеющей четвертичный уровень структурной организации осуществляется с участием ионов Zn. Это основная функция цинка в эритроцитах.

## Цинк-фингерные протеины

Цинк-фингерные протеины представляют собой класс регуляторных протеинов, которые участвуют в широком спектре внутриклеточных процессов, таких, как развитие, дифференциация и подавление развития опухолей.

Основная роль цинк-фингера — связываться с сегментами ДНК со специфическим сродством, контролируя транскрипцию генов-мишеней. Примерно 0,7% генов человека содержат цинк-фингерные протеины [17].

## Матриксины

Матриксины представляют собой семейство, состоящее более чем из 20 матриксных металлопротеиназ (MMP's), которые участвуют в межклеточном матриксном (extracellular matrix — ECM) расщеплении. Они физиологически необходимы для эмбриогенеза, морфогенеза, размножения, резорбции тканей и их реконструкции. Патогенетически они связаны с артритом, раком, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, нефритом, повреждением гематоэнцефалического барьера, периодонтальными заболеваниями, образованием язв на коже, фиброзом печени, эмфиземой, фиброзом легких и т.д.

Они включают такие ферменты, как коллагеназы 1-, 2-, 3- и 4-го типа, желатиназы А и В и другие сходные с ними протеолитические ферменты.

На сегодняшний день открыто четыре тканевых ингибитора металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases — TIMP), которые являются основными регуляторами активности MMP *in vivo*.

Тканевые ингибиторы металлопротеиназ представляют собой многофункциональные ферменты, подавляющие образование опухолей, метастаз и развитие кровеносных сосудов. TIMP-1 и TIMP-2 оказывают митогенное действие на некоторые типы клеток, в то время как повышенная экспрессия этих ингибиторов подавляет рост опухолевых клеток. Эти физиологические функции TIMP не зависят от MMP-ингибиторной активности [18].

## Металлотионеин

Металлотионеины принадлежат к семейству внутриклеточных металл связывающих протеинов, присутствующих практически во всех живых организмах.

Одной из основных функций металлотионеинов является детоксикация тяжелых металлов. Металлотионеин также снижает эффект от действия некоторых вредных агентов, например четыреххлористого углерода, парацетамола, а также химиотерапии, ультрафиолетового и ионизирующего излучения. Металлотионеин ограничивает абсорбцию цинка при высоких уровнях его потребления с пищей и может служить фактором переноса цинка к транспортным белкам (от ZnT-1 до ZnT-4). Цинк индуцирует металлотионеин кишечника, который изолирует  $Cu^{1+}$  в клетках слизистой и предотвращает ее попадание в кровеносную систему. Экзокринный металлотионеин поджелудочной железы играет важную роль в гомеостазе цинка. Индукция металлотионеина наиболее сильно выражена при повреждении тканей, инфекциях, воспалении и неопластических заболеваниях [19].

Есть свидетельства того, что металлотионеин важен не только для роста и развития организма, но и для преодоления стресса различного генеза. Некоторые тератогены могут индуцировать синтез металлотионеина, который

отрицательно сказывается на переносе цинка во время органогенеза от матери плоду, что приводит к его тератогенным поражениям [16]. Возможно, таким образом, на обмен цинка у потомства действует алкогольная интоксикация матери до, или во время беременности [20].

### Взаимодействие с нутриентами и лекарствами

В естественных условиях пищевой фитат является важнейшим фактором, определяющим гомеостатическое равновесие цинка. Практически все рационы питания людей, проживающих в любой точке земного шара, содержат фитат. Таким образом, основным вопросом становится ба-

ланс, выраженный в молярном отношении фитат : цинк, не более 10. Население развивающихся стран более зависимо от пищи растительного происхождения, однако, действие фитата проявляется и в популяциях развитых стран. Более 75% населения мира выиграло бы при добавлении в рацион экзогенного цинка [5, 21–24].

Для лучшего усвоения цинка необходимы витамины А, В<sub>6</sub>. Усвоению цинка препятствуют медь, марганец, железо, кальций (в высоких дозах) [1]. Кадмий способен вытеснять цинк из организма [25]. Прием кортикостероидов, оральных контрацептивов, анаболиков, антимаболитов, диуретиков, алкоголя, иммуносупрессоров может привести к дефициту цинка в организме [1].

Таблица 1

### Ферменты, в которых цинк является интегральной частью активной молекулы

Фермент	Функция
Карбоангидраза	Поддержание кислотно-щелочного гомеостаза, (функционирование гидрокарбонатной буферной системы) [26].
Дегидрогеназы	Окисление и восстановление соответствующих субстратов, генерация высокоэнергетического водорода, необходимого для получения в клетке основного количества АТФ [27].
Щелочная фосфатаза	отщепления остатка фосфорной кислоты от её органических соединений [28].
Коллагеназы	Гидролитическое расщепление коллагена, в том числе в костной ткани для осуществления её ремоделирования.
Карбоксипептидаза А и В	Гидролитическое отщепление С-концевых аминокислот в процессе переваривания белка в кишечнике [29].
Альдолаза	Фермент гликолиза и глюконеогенеза, играющий роль в энергообеспечении клетки в анаэробных условиях и поддержании физиологической концентрации глюкозы крови. Обеспечивает протекание прямой и обратной реакции негидролитического расщепления фруктозо-1,6-дифосфата до диоксиацетонфосфата и глицеральдегид-3-фосфата.
РНК-полимеразы II и III	Полимеризация рибонуклеотидов в РНК, реализация процесса экспрессии гена, важная роль в биосинтезе белка [30].
Дипептидазы	Расщепление дипептидов на свободные аминокислоты (процесс переваривания белка в кишечнике)
Фосфоглюкомутаза	Обратимое превращение глюкозо-1-фосфат в глюкозо-6-фосфат в процессах биосинтеза гликогена и гликогенолиза [31].
Фосфолипаза С	Реализация гормонального эффекта в гладкомышечных клетках с индукцией их сокращения вследствие гидролитического расщепления фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата до вторичных мессенджеров – инозитол-1,4,5-трифосфата и DAG; переваривание фосфолипидов в тонком кишечнике
Нейтральные и щелочные протеазы	Гидролитическое расщепление различных белков в клетке, субклеточных структурах, межклеточном матриксе и крови как в процессе их деградации, так и образовании функционально активных белков и пептидов
Дегидратаза δ-аминолевулиновой кислоты	Катализация реакции конденсации двух молекул δ-аминолевулиновой кислоты в порфибилиноген в ходе синтеза гемоглобина.
Сu-Zn-супероксиддисмутаза	Дисмутация двух молекул супероксиданионрадикала с образованием пероксида водорода. Ферментативное звено антиоксидантной защиты клетки.
Лейцинаминопептидаза	Гидролитическое отщепление от коротких олигопептидов в тонком кишечнике свободных аминокислот (процессе переваривания белка в ЖКТ).
Фосфоманнозоизомераза	Обратимая изомеризация маннозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат.
Орнитинкарбамоилтрансфераза	Катализация реакции конденсации карбамоилфосфата с орнитином с образованием цитруллина в цикле биосинтеза мочевины, основного метаболического пути обезвреживания аммиака
Аспартаттранскарабамилаза	Катализация конденсации карбамоилфосфата и аспартата с образованием карбамоиласпартата в ходе синтеза пиримидиновых нуклеотидов [16].
Альфа-амилаза	Расщепление α-1,4-гликозидной связи крахмала и гликогена в процессе их переваривания в ЖКТ с образованием олигосахаров, мальтозы и изомальтозы
Меркаптопируватсульфотрансфераза	В катаболизме цистеина отнимает серу у бета-меркаптопирувата с образованием пирувата.
Обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза)	Катализирует полимеризацию ДНК с использованием РНК в качестве матрицы (источника генетической информации).

### Дефицит цинка

Дефицит цинка в организме может быть вызван рядом причин:

- 1) недостаточное потребление богатой белками и цинком пищи, вегетарианство, голодание;
- 2) повышенная потребность в цинке при росте, беременности, регулярных физических нагрузках, хроническом стрессе;
- 3) большие потери цинка при диарее;
- 4) массивные кровотечения;
- 5) потребление пищи, в которой цинк находится в труднодоступной форме;
- 6) наличие паразитов, вызывающих хроническую потерю питательных веществ;
- 7) псориаз, себорея, повышенная потливость;
- 8) синдром хронического расстройства всасывания, хронические лихорадочные состояния, цирроз печени, алкоголизм, регулярный диализ при хронической почечной недостаточности;
- 9) состояния после хирургических вмешательств, ожогов, парентерального питания;
- 10) избыточное поступление в организм эстрогенов, кортикостероидов, диуретиков и др.;
- 11) избыточное поступление в организм меди, кадмия, свинца, ртути.

Симптомы, сопровождающие дефицит цинка, разнообразны: снижение аппетита, наличие болезней кожи, анемия, наличие аллергических заболеваний, ги-

перактивность, рассеянность, дефицит массы, снижение остроты зрения, выпадение и /или замедление роста волос; возможно возникновение извращенного аппетита. Люди с дефицитом цинка обычно часто и длительно болеют простудными и инфекционными заболеваниями. У мальчиков в случае дефицита цинка отмечается задержка полового развития, а у мужчин — потеря сперматозоидами способности оплодотворения яйцеклетки.

При недостатке цинка могут возникать головные боли, локализующиеся в висках, макушке, корне носа и нередко сопровождающиеся тошнотой, рвотой, которые ухудшаются при приеме несильных алкогольных напитков. Ухудшение наступает обычно во второй половине дня.

Еще одним неспецифическим симптомом дефицита цинка являются боли в области шейного и поясничного отделов, наиболее типичной болевой точкой является область первого поясничного позвонка.

У женщин при дефиците цинка в предменструальном синдроме отмечаются боли в левом яичнике, пояснице и позвоночнике. Состояние улучшается после начала менструации.

С нехваткой цинка в организме связаны некоторые психические заболевания, в частности, шизофрения и депрессия, а также все типы воспалительных болезней кишечника, артриты, образование перхоти.

Таблица 2

#### Ферменты, активность которых регулируется ингибированием цинком

Фермент	Функция
Кислые и щелочные рибонуклеазы	Гидролитическое расщепление 3'5'-фосфодиэфирных связей РНК с образованием рибонуклеотидов
НАДН-цитохром-С-редуктаза	В бактериальных клетках обеспечивает процесс биохемилюминесценции [32].
Енолаза	Участие в обратимой дегидратации 2-фосфоглицерата до фосфоенолпирувата, с последующим получением клеткой энергии в виде АТФ за счет макроэргической фосфатной связи фосфоенолпирувата [33].
Фруктозо-1,6-дифосфатаза	Фермент гликолиза и глюконеогенеза, играющий роль в энергообеспечении клетки в анаэробных условиях и поддержании физиологической концентрации глюкозы крови. Обеспечивает протекание прямой и обратной реакции негидролитического расщепления фруктозо-1,6-дифосфата до диоксиацетонфосфата и глицеральдегид-3-фосфата [33].
Глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа	Протекание гликолиза и глюконеогенеза, обеспечивает обратимое превращение глицеральдегид-3-фосфат в 1,3-дифосфоглицерат [33].
Альдегиддегидрогеназа	Катализирует окисление различных альдегидов до соответствующих кислот, в том числе при окислении этанола до уксусной кислоты с последующим образованием ацетилкоэнзима-А [33].
Карбоксипептидаза А	Гидролитическое отщепление С-концевых аминокислот в процессе переваривания белка в кишечнике [34].

Таблица 3

#### Ферменты, синтез которых индуцируется (регулируется) цинк-фингерными протеинами

Фермент	Функция
Тимидинкиназа	Фосфорилирует дезокситимидин до д-ТТФ перед его включением в ДНК и, таким образом, является скоростью-лимитирующим ферментом синтеза ДНК и репликации клетки. Так как деление клеток необходимо для роста, цинк посредством этого механизма контролирует его скорость.
Креатинкиназа	Обеспечивает своевременное получение клеткой энергии в виде АТФ за счет макроэргической фосфатной связи креатинфосфата — соединения, позволяющего накапливать энергию в нейронах, кардиомиоцитах, миоцитах [35].
Лактатдегидрогеназа	Метаболизм молочной кислоты. Реализация протекания глюкозо-лактатного цикла.

## Цинк-ассоциированные заболевания

Особенно важным представляется обеспечить цинком плод еще в утробе матери в первые 3 месяца беременности. Развитие плаценты в этот период требует больших минеральных запасов. Именно тогда беременная женщина жалуется на изменение в восприятии запаха и вкуса. Все это является результатом недостатка цинка во вкусовых сосочках языка и/или рецепторах носовой полости. В начальный период полового созревания, когда формируются половые органы, мальчикам также требуется повышенное количество цинка. Организму девочек цинк нужен в этот период в меньшем количестве, только для общего роста и развития.

У ребенка при дефиците цинка отмечается снижение аппетита, слабый рост, появляется извращенный аппетит.

В пожилом возрасте характерны явления перестройки и снижения интенсивности обменных процессов, защитных реакций организма. Одной из самых неприятных возрастных болезней является так называемый старческий маразм. Для уменьшения симптомов данного заболевания мозг должен получать достаточное количество субстратов биологического окисления, предшественников нейротрансмиттеров и снабжение кислородом. Препараты цинка, принимаемые пожилыми людьми, в первую очередь воздействуют на микроциркуляцию, стабилизируя мембраны эндотелиоцитов капилляров гематоэнцефалического барьера, что позволяет мозгу получать достаточное количество кислорода, аминокислот, глюкозы, улучшая тем самым его функции. В результате возвращается память, способность к координации, проходят различные расстройства.

*Простатит и аденома предстательной железы.* Мужчины, особенно в пожилом возрасте, часто заболевают простатитом и аденомой предстательной железы. На начальных этапах развития воспаление предстательной железы можно вылечить диетой, богатой цинком или препаратами цинка, так как цинк прежде всего действует профилактически [36—39].

*Простудные заболевания.* Установлено, что цинк необходим для реализации противовирусных и антиоксидантных механизмов защиты клетки организма [40—45].

*Ревматизм.* Уровень цинка в крови у больных ревматизмом и артритом ниже, чем у здоровых людей. Диета, богатая этим элементом, может приостановить болезненный процесс, а иногда даже совсем излечить от болезни. Местное лечение цинксодержащими мазями воспаленных, опухших суставов может уменьшить отеки и болевые ощущения [46—49].

*Кожные болезни.* Очень часто дефицит цинка проявляется как экзема, причем поражение кожи распространяется практически по всему телу. Угревая сыпь также нередко связана с недостатком цинка в организме. Лечение цинком в сочетании с витамином А позволяет пациентам не только избавиться от угревой сыпи, но делает кожу менее «жирной». Давно известно, что серьезный недостаток витамина А делает кожу сухой, шелушащейся и преждевременно состарившейся. Вернуть ей

нормальные, физиологические свойства можно сочетанным воздействием витамина А и Zn. С учетом накопления витамина А в печени лимитирующим фактором выступает достаточное поступление цинка в организм. Не менее важную роль в развитии заболеваний играют и другие элементы. Так, например, недостаток витаминов группы В может вызвать хроническую экзему или кожную сыпь [50].

*Сахарный диабет.* На течение сахарного диабета значительное влияние оказывают такие химические элементы, как цинк и хром [51—55]. У больных сахарным диабетом содержание цинка в крови гораздо ниже, чем у здоровых людей. Назначение препаратов цинка способствует снижению числа осложнений, заживлению дефектов кожи при диабете [56].

*Анемия.* У части больных, страдающих анемией, в крови очень низкий уровень содержания цинка. И назначение железосодержащих препаратов не всегда бывало эффективным. Только после назначения цинксодержащих препаратов наступало заметное улучшение, изменялась формула крови. Особенно высока эффективность назначения цинксодержащих препаратов при серповидно-клеточной анемии [57].

*ЖКТ.* Если человек страдает язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, то в его лечении одним из обязательных компонентов должен быть цинк, так как он очень хорошо помогает при рубцевании язв, ускоряет их заживление [58]. Препараты цинка также способствуют ускорению заживления язв при сахарном диабете и у людей с недостаточностью кровообращения [59, 60].

*Энтеропатический акродерматит.* Энтеропатический акродерматит (ЭА) представляет собой болезнь наследственного дефицита цинка у человека. Моунахан (1974) первым обнаружил терапевтическое действие цинка при лечении проявлений дерматита, хронической диареи, алопеции, угнетения иммунной системы и снижения умственной деятельности. Заболевание обычно проявляется, когда грудного ребенка переводят с материнского молока на коровье. Хотя в коровьем молоке содержание цинка выше, он усваивается значительно хуже. Для улучшения усвоения цинка грудного молока применяли пиколинат, метаболит аминокислоты триптофана, и цитрат. Возможно, что фактором, понижающим абсорбцию цинка, является более высокий уровень кальция в коровьем молоке [61]. Точный механизм этого процесса еще полностью не изучен, однако увеличение потребления цинка с пищей или в виде добавок облегчает симптомы заболевания. При начатом на ранних стадиях регулярном лечении ребенок растет и развивается нормально.

*Остеопороз.* Остеопороз возникает на фоне недостатка ряда химических элементов, в том числе и цинка. Особенно цинк необходим для построения костей в ранний период развития и роста [57, 462—65].

*Когнитивные функции.* В некоторых исследованиях показана связь между обеспеченностью организма цинком и умственными способностями человека [66].

**Нервно-психические заболевания.** Цинк является одним из компонентов, недостаток которого является причиной эпилепсии. Рядом некоторых исследователей была обнаружена связь между низким содержанием в организме больных эпилепсией цинка и аминокислоты таурина [67, 68]. Эпилепсия, как показали американские медики, возникает в результате неправильного питания. В рационе таких людей очень низкое содержание цинка и таурина.

Высказано предположение, что у части больных шизофренией заболевание развивается в результате плохого питания, а именно недостатка цинка, витамина В<sub>6</sub> и марганца в диете. Лечение этими тремя препаратами приостанавливало болезнь, но симптомы ее снова появились после прекращения лечения [69].

**Алкоголизм.** Хронический алкоголизм также связывают с цинковым дефицитом [13, 20]. У детей и подростков эта предрасположенность при дефиците цинка наиболее ярко выражена [13, 66]. Дефицит цинка ухудшает метаболизм этанола, увеличивает риск повреждения печени [13]. В свою очередь, дефицит цинка может быть связан с возросшим потреблением алкоголя, т.е. в результате формирования порочного круга. Поскольку хронические алкоголики страдают низким уровнем содержания цинка в организме. При этом отмечается и обратный эффект, когда недостаток цинка в организме вызывает возникновение пристрастия к алкоголю, что особенно ярко проявляется у детей и подростков.

#### *Алкогольная эмбриофетопатия (АЭФП)*

Существует мнение, что дефицит цинка является причиной возникновения алкогольной эмбриофетопатии [13]. Показано, что крысы, родившиеся от алкоголизированных родителей, и дети больных алкоголизмом отличаются сниженным содержанием цинка в органах и тканях, в том числе в коре головного мозга [13].

Клинический дефицит цинка описан у жителей Ближнего Востока [2], однако, учитывая рационы питания людей во всем мире, логично предположить, что он распространен гораздо более широко. «Цинкдефицитное» питание включает зерно, кассаву и бобы в Латинской Америке, сорго, кассаву и маниок в Африке, бездрожжевой хлеб и бобы на Ближнем Востоке, рис и соевые бобы в Юго-Восточной Азии, и необычные пищевые пристрастия и хронический алкоголизм в Соединенных Штатах, России и других «пьющих» странах [7]. Важно, что многие симптомы, которые последние пятьдесят лет относили к признакам истощения организма, теперь считаются признаками дефицита цинка.

#### **Избыток цинка**

Избыток цинка в организме — явление довольно редкое. Такое состояние могут вызывать:

- 1) избыточное поступление (при контакте с соединениями цинка в производственных условиях [70];
- 2) неконтролируемое использование препаратов цинка, в том числе мазей;
- 3) нарушение регуляции обмена цинка.

Повышенное содержание цинка в первую очередь отражается на работе ферментных систем, снижая активность некоторых ферментов. Другим немаловажным моментом является снижение в организме уровня меди и

железа, так как цинк является антагонистом данных элементов [1, 71]. При избыточном содержании цинка в печени у детей развивается заболевание с тяжелыми явлениями застоя желчи.

Как правила, от отравления цинком страдают люди, проработавшие на производстве более 10—12 лет [70]. У них чаще всего появляются следующие симптомы: чувствительность подошв, ощущение «мурашек» на теле, онемение и холод в ногах, ощущение пояса вокруг живота, судороги и подергивание в мышцах. Усиливается рефлекторная возбудимость, но мышечная чувствительность снижается, поэтому больной с закрытыми глазами или, находясь в темноте, спотыкается. При этом отмечается мышечное дрожание. Еще позже походка делается негибкой, движения — судорожными. Вследствие поражения симпатической нервной системы развивается малокровие и прогрессирует общее исхудание.

#### **Список литературы**

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. — 272 с.
2. Прасад А.С. История открытия эссенциальности цинка для человека // Микроэлементы в медицине. — 2010. — 11(1). — С. 1—6.
3. Мазо В.К., Скальный А.В., Гмошинский И.В. Эссенциальные микроэлементы в питании // Врач. — 2003. — № 5. — С. 34.
4. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. Цинк и здоровье детей раннего возраста. Пособие для врачей, утв. МЗ РФ 16.04.2002. — М., 2002. — 32 с.
5. Прасад А.С. Цинк в организме человека: Расстройства здоровья и лечебные эффекты // Микроэлементы в медицине — 2014. — 15(1). — С. 3—12.
6. Скальный А.В. Микроэлементы / Лабораторная диагностика инфекционных болезней: Справочник / Под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. — М.: Издательство БИНОМ, 2013. — С. 447—467.
7. Скальный А.В. Цинк и здоровье человека (книга для современных думающих врачей и любознательных пациентов). — Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003. — 80 с.
8. Скальный А.В., Грабеклис А.Р., Демидов В.А., Скальная М.Г., Березкина Е.С. Связь элементного статуса населения Центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 1. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13. — Вып. 2. — С. 1—7.
9. Цыган В.Н., Камилова Т.А., Скальный А.В., Цыган Н.В., Долго-Собуров В.Б. Патология клетки. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 128 с.
10. Oberleas D., Chan H.C. (1997) Cation complexation by phytate // Trace Elem. Electro. 14(4):173—176.
11. Stewart A.J., Blindauer C.A., Berezenko S., Sleep D., Sadler P.J. (2003) Interdomain zinc site on human albumin // Proc. Nat. Acad. Sci. 100(1 April):3701—3706.
12. Onosaka S., Min K.-S.; Fujita Y., Tanaka K., Iguchi S., Okada Y. (1988) High concentration of pancreatic metallothionein in normal mice // Toxicol. 50:27—35.
13. Скальный А.В. Исследование влияния хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка, меди и лития в организме: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1990. — 137 с.
14. Keen C.L., Uriu-Adams J.Y., Skalny A., Grabeklis A., Grebeklis S., Green K., Yevtushok L., Wertenlecker W. W., Chambers Ch.D. The plausibility of maternal nutritional status being a contributing factor to the risk for fetal alcohol spectrum disorders: The potential influence of zinc status as an example // BioFactors (Oxford, England). — 2010. — V. 36 (2). — P. 125—135.
15. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. — СПб.: Наука, 2008. — 544 с.
16. De Silva J.J.R.F., Williams J.J.P. The biological chemistry of the elements, 2nd Ed. P.315—339. Oxford: Oxford University Press. 2001.
17. Wolfe S.A., Nekludova L., Pabo C.O. (1999) DNA recognition by Cys2His2 zinc finger proteins // Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 3:183—212.

18. Nagase H., Woessner Jr. J.F. (1999) Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* 274(31):21491–21494.
19. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Маталлотионеины. — Одесса Чорномор'я, 2011. — 428 с.
20. Скальный А.В., Курчашова С.Ю., Вячанина Е.С. Изучение влияния дисбаланса цинка и других микроэлементов в патогенезе алкоголизма и алкогольной эмбриофетопатии в России // *Наркология.* — 2008. — 5. — С. 26–33.
21. Элементный статус населения России. Часть 2. Элементный статус населения Центрального Федерального округа / Под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. — 432 с.
22. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies // *Ann NutrMetab.* 2015;66 Suppl 2:22–33.
23. Anatoly V. Skalny, Margarita G. Skalnaya, Alexey A. Tinkov, Eugeny P. Serebryansky, Vasily A. Demidov, Yulia N. Lobanova, Andrei R. Grabeklis, Elena S. Berezkina, Irina V. Gryazeva, Andrey A. Skalny, Oksana A. Skalnaya, Nikolay G. Zhivaev, Alexandr A. Nikonorov. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population // *Environ Monit Assess.* 2015. 187:677.
24. Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Medvedeva, Y.S., Alchinova, I.B., Karganov, M.Y., Skalny, A.V., Nikonorov, A.A. (2015). Effect of short-term zinc supplementation on zinc and selenium tissue distribution and serum antioxidant enzymes // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 14(3), 269–276. DOI: 10.17306/J.AFS.2015.3.28
25. Namdarghanbari MA, Bertling J, Krezoski S, Petering DH. Toxic metal proteomics: reaction of the mammalian zinc proteome with Cd<sup>2+</sup> // *J. Inorg Biochem.* 2014; Jul;136:115–21.
26. Keilin D., Mann J. (1940) Carbonic anhydrase: Purification and nature of the enzyme // *Biochem. J.* 34:1163–1176.
27. Kfoury G.A., Reinhold J.G., Simonian S.J. (1968) Enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats // *J. Nutr.* 95:102–110.
28. Day H.G., McCollum E.V. Effects of acute dietary zinc deficiency in the rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1940; 45:282–284.
29. Wintersberger E., Cox D.J., Neurath H. (1962) Bovine pancreatic procarboxypeptidase B. I. Isolation, properties and activation // *Biochem.* 1(4):1069–1078.
30. Chesters J.K. 1992. Trace element-gene interactions // *Nutr. Rev.* 50(8):217–223.
31. Hirose M., Sugimoto E., Chiba H. 1972. Studies of crystalline yeast phosphoglucomutase: the presence of intrinsic zinc // *Biochim. Biophys. Acta.* 289:137–146.
32. Su P., Oliver J.W., Sachan D.S. (1984) Influence of zinc and thyroid status on microsomal NADPH-cytochrome C reductase activity // *Fed. Proc.* 43(3):852 (Abstract 3313).
33. Maret W., Jacob C., Vallee B.L., Fischer E.H. (1999) Inhibitory sites in enzymes: zinc removal and reactivation by thionein // *Proc. Natl. Acad. Soc.* 96(3):1936–1940.
34. Coleman J.E., Vallee B.L. Metalloproteases // *J. Biol. Chem.* 1960;235(2):390–395.
35. Petrie L., Chesters J.K., Franklin M. (1991) Inhibition of myoblast differentiation by lack of zinc // *Biochem. J.* 276(1):109–111.
36. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis // *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(9):1763–9.
37. Gawel M, Lipkowska A, Herman M, Golasik M, Piekoszewski W, Gomolka E, Schlegel-Zawadzka M, Opoka W, Nowak G, Librowski T. Chronic treatment with zinc hydroaspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats // *Pharmacol Rep.* 2014 Oct;66(5): 862–6.
38. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis // *Acta Med Indones.* 2013 Oct;45(4):259–64.
39. Skalnaya M.G., Yurasov V.V., Tinkov A.A., Demidov V.A., Skalny A.V. Association between semen quality and level of 20 essential and toxic metals in ejaculate // *Trace elements and Electrolytes.* — 2015. [In Press]
40. Beisel W.R. Interactions between nutrition and infection. In: G.T. Strickland (ed.) *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 8th edn. W.B. Saunders, Philadelphia. 2000. — pp. 967–968.
41. Cai H, Zhang Y, Ma Y, Sun J, Liang X, Li J. Zinc binding activity of human metapneumovirus M2-1 protein is indispensable for viral replication and pathogenesis in vivo // *J. Virol.* 2015 Jun;89(12):6391–405.
42. Li M, Yan K, Wei L, Yang J, Lu C, Xiong F, Zheng C, Xu W. Zinc finger antiviral protein inhibits coxsackievirus B3 virus replication and protects against viral myocarditis // *Antiviral Res.* 2015; Nov;123:50–61.
43. Mao R, Nie H, Cai D, Zhang J, Liu H, Yan R, Cuconati A, Block TM, Guo JT, Guo H. Inhibition of hepatitis B virus replication by the host zinc finger antiviral protein // *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003494.
44. Qiu M, Chen Y, Chu Y, Song S, Yang N, Gao J, Wu Z. Zinc ionophorespyrithione inhibits herpes simplex virus replication through interfering with proteasome function and NF-κB activation // *Antiviral Res.* 2013; Oct;100(1):44–53.
45. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro // *Vet Microbiol.* 2012; Dec 7;160(3–4):468–72.
46. Bonaventura P, Benedetti G, Albarede F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation // *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277–85.
47. Onal S, Naziroglu M, Colak M, Bulut V, Flores-Arce MF. Effects of different medical treatments on serum copper, selenium and zinc levels in patients with rheumatoid arthritis // *Biol Trace Elem Res.* 2011; Sep;142(3):447–55.
48. Sahebari M, Ayati R, Mirzaei H, Sahebkar A, Hejazi S, Saghafi M, Saadati N, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Serum Trace Element Concentrations in Rheumatoid Arthritis // *Biol Trace Elem Res.* 2015; Oct 9.
49. Xin L, Yang X, Cai G, Fan D, Xia Q, Liu L, Hu Y, Ding N, Xu S, Wang L, Li X, Zou Y, Pan F. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis // *Biol Trace Elem Res.* 2015; Nov;168(1):1–10.
50. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis // *ActaDermVenereol.* 2014; Sep;94(5):558–62.
51. Al-Timimi DJ, Sulieman DM, Hussen KR. Zinc status in type 2 diabetic patients: relation to the progression of diabetic nephropathy // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Nov;8(11):CC04-8.
52. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei HA. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus // *Biol Trace Elem Res.* 2012 Aug;148(2):161–4.
53. Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells // *Food Funct.* 2015; Oct;6(10):3195–204.
54. Nedumpully-Govindan P, Ding F. Inhibition of IAPP aggregation by insulin depends on the insulin oligomeric state regulated by zinc ion concentration // *Sci Rep.* 2015; Feb 4;5:8240.
55. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes // *Scientific World Journal.* 2014;2014:461591.
56. Mwitikibiti C, JideAfolayan A. The Biochemical Role of Macro and Micro-Minerals in the Management of Diabetes Mellitus and its Associated Complications: A Review // *Int J VitamNutr Res.* 2015;85(1–2):88–103.
57. Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Jun 28;6:CD009415.
58. Faa, G., Nurchi, V. M., Ravarino, A., Fanni, D., Nemolato, S., Gerosa, C., Van Eyken, P., Geboes, K. (2008). Zinc gastrointestinal and liver disease. *Coord. Chem. Rev.* 252, 10, 1257–1269.
59. Yakoob J, Abbas Z, Usman MW, Awan S, Naz S, Jafri F, Hamid S, Jafri W. Comparison of antimicrobial activity of zinc chloride and bismuth subsalicylate against clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *Microb Drug Resist.* 2014; Aug;20(4):305–9.
60. Zhang WH, Wu XJ, Niu JX, Yan H, Wang XZ, Yin XD, Pang Y. Serum zinc status and *Helicobacter pylori* infection in gastric disease patients // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):5043–6.
61. Kiely J., Flynn A., Singh H., Fox P.F. (1988) Improved zinc bioavailability from colloidal calcium phosphate-free cow's milk // Hurley L.S., Keen C.L., Lonnerdal B., Rucker R.B. (eds) *Trace Elements in Man and Animals-6.* P.499–500. New York: Plenum Press.
62. Bhardwaj P, Rai DV, Garg ML. Zinc as a nutritional approach to bone loss prevention in an ovariectomized rat model. *Menopause.* 2013; 20: 1184–1193.
63. Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women // *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; Jan–Apr;12(1):18–21.
64. Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, Hajimahmoodi M, Behzad M, Behfar A, Sadeghi F, Saadatmand S. The relationship between bone he-

alth and plasma zinc, copper lead and cadmium concentration in osteoporotic women // *J. Environ Health Sci Eng.* 2014; Nov 19;12(1):125.

65. Wang L, Yu H, Yang G, Zhang Y, Wang W, Su T, Ma W, Yang F, Chen L, He L, Ma Y, Zhang Y. Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area // *Int J ClinExp Med.* 2015; Oct 15;8(10):19250–7.

66. Семёнов А.С., Скальный А.В. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга. — СПб.: Наука, 2009. — 368 с.

67. Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy // *Epilepsy Res.* 2013; Mar.104(1–2):35–9.

68. Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders // *Front Aging Neurosci.* 2013; Jul 19;5:33.

69. Modabbernia A, Arora M, Reichenberg A. Environmental exposure to metals, neurodevelopment, and psychosis // *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; Feb 10.

70. Аглетдинов Э.Ф., Нургалиев Н.В., Фаршатов Е.Р., Таирова Э.И., Алтынбаева А.И., Иванова Г.В., Камиллов Ф.Х., Терегулова З.С., Никонов А.А. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани // *Вестник Оренбургского государственного университета.* — 2011. — № 15 (134). — С. 15–18.

71. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: Оникс 21 век, 2004. — 216 с.

72. Moynahan E.J. (1974) Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder // *Lancet.* 2:399–400.

73. Todd W.R., Elvehjem C.A., Hart E.B. Zinc in the nutrition of the rat // *Am. J. Physiol.* 1934; 107(1):146–156.

*Поступила 09.10.2015*

## References

1. Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Biojelementy v medicine. — М.: Izdatel'skij dom «Oniks 21 vek»: Mir, 2004. — 272 s.

2. Prasad A.S. Istorija otkrytija jessencial'nosti cinka dlja cheloveka // *Mikrojelementy v medicine.* — 2010. — 11(1). — С. 1–6.

3. Mazo V.K., Skal'nyj A.V., Gmoshinskij I.V. Jessencial'nye mikrojelementy v pitanii // *Vrach.* — 2003. — № 5. — С. 34.

4. Odinaeva N.D., Jacyk G.V., Skal'nyj A.V. Cink i zdorov'e detej rannego vozrasta. Posobie dlja vrachej, utv. MZ RF 16.04.2002. — М., 2002. — 32 s.

5. Prasad A.S. Cink v organizme cheloveka: Rasstrojstva zdorov'ja i lechebnye jeffekty // *Mikrojelementy v medicine* — 2014. — 15(1). — С. 3–12.

6. Skal'nyj A.V. Mikrojelementy / Laboratornaja diagnostika infekcionnyh boleznej: Spravochnik / Pod red. V.I. Pokrovskogo, M.G. Tvorogovoj, G.A. Shipulina. — М.: Izdatel'stvo BINOM, 2013. — С. 447–467.

7. Skal'nyj A.V. Cink i zdorov'e cheloveka (kniga dlja sovremennyh dumajushhh vrachej i ljuboznatel'nyh pacientov). — Orenburg: RIK GOU OGU, 2003. — 80 s.

8. Skal'nyj A.V., Grabeklis A.R., Demidov V.A., Skal'naja M.G., Berezkina E.S. Svjaz' jelementnogo statusa naselenija Central'nogo federal'nogo okruga s zabolevaemost'ju. Chast' 1. Jessencial'nye i uslovno jessencial'nye himicheskie jelementy // *Mikrojelementy v medicine.* — 2012. — Т. 13. — Vyp. 2. — С. 1–7.

9. Cygan V.N., Kamilova T.A., Skal'nyj A.V., Cygan N.V., Dolgo-Soburov V.B. Patofiziologija kletki. — SPb.: JeLBI-SPb, 2014. — 128 s.

10. Oberleas D., Chan H.C. (1997) Cation complexation by phytate // *Trace Elem. Electro.* 14(4):173–176.

11. Stewart A.J., Blindauer C.A., Berezhenko S., Sleep D., Sadler P.J. (2003) Interdomain zinc site on human albumin // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 100(1 April):3701–3706.

12. Onosaka S., Min K-S., Fujita Y., Tanaka K., Iguchi S., Okada Y. (1988) High concentration of pancreatic metallothionein in normal mice // *Toxicol.* 50:27–35.

13. Skal'nyj A.V. Issledovanie vlijanija hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii na obmen cinka, medi i litija v organizme: Diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. — М., 1990. — 137 s.

14. Keen C.L., Uriu-Adams J.Y., Skalny A., Grabeklis A., Grebeklis S., Green K., Yevtushok L., Wertelecki W. W., Chambers Ch.D. The plausibility of maternal nutritional status being a contributing factor to the risk for fetal alcohol spectrum disorders: The potential influence of zinc status as an example // *BioFactors (Oxford, England).* — 2010. — V. 36 (2). — P. 125–135.

15. Oberlis D., Harland B., Skal'nyj A. Biologicheskaja rol' makro- i mikrojelementov u cheloveka i zhivotnyh. — SPb.: Nauka, 2008. — 544 s.

16. De Silva J.J.R.F., Williams J.J.P. The biological chemistry of the elements, 2nd Ed. P.315–339. Oxford: Oxford University Press. 2001.

17. Wolfe S.A., Nekludova L., Pabo C.O. (1999) DNA recognition by Cys2His2 zinc finger proteins // *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 3:183–212.

18. Nagase H., Woessner Jr. J.F. (1999) Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* 274(31):21491–21494.

19. Shafran L.M., Pyhteeva E.G., Bol'shoj D.V. Matallotioneiny. — Odessa Chornomor'ja, 2011. — 428 s.

20. Skal'nyj A.V., Kurchashova S.Ju., Vjatchanina E.S. Izuchenie vlijanija disbalansa cinka i drugih mikrojelementov v patogeneze alkogolizma i alkogol'noj jembriofetopatii v Rossii // *Narkologija.* — 2008. — 5. — S. 26–33.

21. Jelementnyj status naselenija Rossii. Chast' 2. Jelementnyj status naselenija Central'nogo Federal'nogo okruga / Pod red. A.V. Skal'nogo, M.F. Kiseleva. — SPb.: Medkniga «JeLBI-SPb», 2011. — 432 s.

22. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies // *Ann NutrMetab.* 2015;66 Suppl 2:22–33.

23. Anatoly V. Skalny, Margarita G. Skalnaya, Alexey A. Tinkov, Eugeny P. Serebryansky, Vasily A. Demidov, Yulia N. Lobanova, Andrei R. Grabeklis, Elena S. Berezkina, Irina V. Gryazeva, Andrey A. Skalny, Oksana A. Skalnaya, Nikolay G. Zhivaev, Alexandr A. Nikonorov. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population // *Environ Monit Assess.* 2015. 187:677.

24. Skalny, A.A., Tinkov, A.A., Medvedeva, Y.S., Alchinova, I.B., Karganov, M.Y., Skalny, A.V., Nikonorov, A.A. (2015). Effect of short-term zinc supplementation on zinc and selenium tissue distribution and serum antioxidant enzymes // *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 14(3), 269–276. DOI: 10.17306/J.AFS.2015.3.28

25. Namdarghanbari MA, Bertling J, Krezoski S, Petering DH. Toxic metal proteomics: reaction of the mammalian zinc proteome with Cd<sup>2+</sup> // *J. Inorg Biochem.* 2014; Jul;136:115–21.

26. Keilin D., Mann J. (1940) Carbonic anhydrase: Purification and nature of the enzyme // *Biochem. J.* 34:1163–1176.

27. Kfoury G.A., Reinhold J.G., Simonian S.J. (1968) Enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats // *J. Nutr.* 95:102–110.

28. Day H.G., McCollum E.V. Effects of acute dietary zinc deficiency in the rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1940; 45:282–284.

29. Wintersberger E., Cox D.J., Neurath H. (1962) Bovine pancreatic procarboxypeptidase B. I. Isolation, properties and activation // *Biochem.* 1(4):1069–1078.

30. Chesters J.K. 1992. Trace element-gene interactions // *Nutr. Rev.* 50(8):217–223.

31. Hirose M., Sugimoto E., Chiba H. 1972. Studies of crystalline yeast phosphoglucumutase: the presence of intrinsic zinc // *Biochim. Biophys. Acta.* 289:137–146.

32. Su P., Oliver J.W., Sachan D.S. (1984) Influence of zinc and thyroid status on microsomal NADPH-cytochrome C reductase activity // *Fed. Proc.* 43(3):852 (Abstract 3313).

33. Maret W., Jacob C., Vallee B.L., Fischer E.H. (1999) Inhibitory sites in enzymes: zinc removal and reactivation by thionein // *Proc. Natl. Acad. Soc.* 96(3):1936–1940.

34. Coleman J.E., Vallee B.L. Metalloprotease // *J. Biol. Chem.* 1960;235(2):390–395.

35. Petrie L., Chesters J.K., Franklin M. (1991) Inhibition of myoblast differentiation by lack of zinc // *Biochem. J.* 276(1):109–111.

36. Cui D., Han G., Shang Y, Mu L, Long Q, Du Y. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis // *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(9):1763–9.

37. Gawel M, Lipkowska A, Herman M, Golasik M, Piekoszewski W, Gomolka E, Schlegel-Zawadzka M, Opoka W, Nowak G, Librowski T. Chronic treatment with zinc hydroaspartate induces anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity in rats // *Pharmacol Rep.* 2014 Oct;66(5): 862–6.

38. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, Kazemifar AM, Shirincar M. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis // *Acta Med Indones.* 2013 Oct;45(4):259–64.

39. Skalnaya M.G., Yurasov V.V., Tinkov A.A., Demidov V.A., Skalny A.V. Association between semen quality and level of 20 essential and toxic metals in ejaculate // *Trace elements and Electrolytes.* — 2015. [In Press]

40. Beisel W.R. Interactions between nutrition and infection. In: G.T. Strickland (ed.) *Hunter's Tropical Medicine and Emerging In-*



fectious Diseases, 8th edn. W.B. Saunders, Philadelphia. 2000. — pp. 967–968.

41. Cai H, Zhang Y, Ma Y, Sun J, Liang X, Li J. Zinc binding activity of human metapneumovirus M2-1 protein is indispensable for viral replication and pathogenesis in vivo // *J. Virol.* 2015 Jun;89(12):6391–405.

42. Li M, Yan K, Wei L, Yang J, Lu C, Xiong F, Zheng C, Xu W. Zinc finger antiviral protein inhibits coxsackievirus B3 virus replication and protects against viral myocarditis // *Antiviral Res.* 2015; Nov;123:50–61.

43. Mao R, Nie H, Cai D, Zhang J, Liu H, Yan R, Cuconati A, Block TM, Guo JT, Guo H. Inhibition of hepatitis B virus replication by the host zinc finger antiviral protein // *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003494.

44. Qiu M, Chen Y, Chu Y, Song S, Yang N, Gao J, Wu Z. Zinc ionophorespyrithione inhibits herpes simplex virus replication through interfering with proteasome function and NF- $\kappa$ B activation // *Antiviral Res.* 2013; Oct;100(1):44–53.

45. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro // *Vet Microbiol.* 2012; Dec 7;160(3–4):468–72.

46. Bonaventura P, Benedetti G, Albaredo F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation // *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277–85.

47. Onal S, Naziroglu M, Colak M, Bulut V, Flores-Arce MF. Effects of different medical treatments on serum copper, selenium and zinc levels in patients with rheumatoid arthritis // *Biol Trace Elem Res.* 2011; Sep;142(3):447–55.

48. Sahebari M, Ayati R, Mirzaei H, Sahebkar A, Hejazi S, Saghafi M, Saadati N, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Serum Trace Element Concentrations in Rheumatoid Arthritis // *Biol Trace Elem Res.* 2015; Oct 9.

49. Xin L, Yang X, Cai G, Fan D, Xia Q, Liu L, Hu Y, Ding N, Xu S, Wang L, Li X, Zou Y, Pan F. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis // *Biol Trace Elem Res.* 2015; Nov;168(1):1–10.

50. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol.* 2014; Sep;94(5):558–62.

51. Al-Timimi DJ, Sulieman DM, Hussen KR. Zinc status in type 2 diabetic patients: relation to the progression of diabetic nephropathy // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014 Nov;8(11):CC04-8.

52. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei HA. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus // *Biol Trace Elem Res.* 2012 Aug;148(2):161–4.

53. Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells // *Food Funct.* 2015; Oct;6(10):3195–204.

54. Nedumpully-Govindan P, Ding F. Inhibition of IAPP aggregation by insulin depends on the insulin oligomeric state regulated by zinc ion concentration // *Sci Rep.* 2015; Feb 4;5:8240.

55. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes // *Scientific World Journal.* 2014;2014:461591.

56. Mwiti Kibiti C, JideAfolayan A. The Biochemical Role of Macro and Micro-Minerals in the Management of Diabetes Mellitus and its Associated Complications: A Review // *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85(1–2):88–103.

57. Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Jun 28;6:CD009415.

58. Faa, G., Nurchi, V. M., Ravarino, A., Fanni, D., Nemolato, S., Gerosa, C., Van Eyken, P., Geboes, K. (2008). Zinc in gastrointestinal and liver disease. *Coord. Chem. Rev.* 252, 10, 1257–1269.

59. Yakoob J, Abbas Z, Usman MW, Awan S, Naz S, Jafri F, Hamid S, Jafri W. Comparison of antimicrobial activity of zinc chloride and bismuth subsalicylate against clinical isolates of *Helicobacter pylori* // *Microb Drug Resist.* 2014; Aug;20(4):305–9.

60. Zhang WH, Wu XJ, Niu JX, Yan H, Wang XZ, Yin XD, Pang Y. Serum zinc status and *Helicobacter pylori* infection in gastric disease patients // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):5043–6.

61. Kiely J., Flynn A., Singh H., Fox P.F. (1988) Improved zinc bio-availability from colloidal calcium phosphate-free cow's milk // Hurley L.S., Keen C.L., Lonnerdal B., Rucker R.B. (eds) *Trace Elements in Man and Animals-6*. P.499–500. New York: Plenum Press.

62. Bhardwaj P, Rai DV, Garg ML. Zinc as a nutritional approach to bone loss prevention in an ovariectomized rat model. *Menopause.* 2013; 20: 1184–1193.

63. Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women // *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015; Jan–Apr;12(1):18–21.

64. Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, Hajmahmoodi M, Behzad M, Behfar A, Sadeghi F, Saadatmand S. The relationship between bone health and plasma zinc, copper lead and cadmium concentration in osteoporotic women // *J. Environ Health Sci Eng.* 2014; Nov 19;12(1):125.

65. Wang L, Yu H, Yang G, Zhang Y, Wang W, Su T, Ma W, Yang F, Chen L, He L, Ma Y, Zhang Y. Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area // *Int J Clin Exp Med.* 2015; Oct 15;8(10):19250–7.

66. Semjonov A.S., Skal'nyj A.V. Immunopatologicheskie i patobiohimicheskie aspekty patogenezna perinatal'nogo porazhenija mozga . — SPb.: Nauka, 2009. — 368 s.

67. Seven M, Basaran SY, Cengiz M, Unal S, Yuksel A. Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy // *Epilepsy Res.* 2013;Mar.104(1–2):35–9.

68. Szweczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders // *Front Aging Neurosci.* 2013; Jul 19;5:33.

69. Modabbernia A, Arora M, Reichenberg A. Environmental exposure to metals, neurodevelopment, and psychosis // *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; Feb 10.

70. Agletdinov Je.F., Nurgaleev N.V., Farshatova E.R., Tairova Je.I., Altynbaeva A.I., Ivanova G.V., Kamilov F.H., Teregulova Z.S., Nikonorov A.A. Vlijanie polimetallicheskoj pyli medno-cinkovyh kolchedannyh rud na sostojanie mineral'nogo obmena i kostnoj tkani // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* — 2011. — № 15 (134). — S. 15–18.

71. Skal'nyj A.V. Himicheskie jelementy v fiziologii i jekologii cheloveka. — M.: Oniks 21 vek, 2004. — 216 s.

72. Moynahan E.J. (1974) Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder // *Lancet.* 2:399–400.

73. Todd W.R., Elvehjem C.A., Hart E.B. Zinc in the nutrition of the rat // *Am. J. Physiol.* 1934; 107(1):146–156.

Received 09.10.2015

## Pathophysiology of microelementoses. Post 2. Zinc

Oberleas D.<sup>1</sup>, Skalny A.V.<sup>2,4</sup>, Skalaya M.G.<sup>2</sup>, Nikonorov A.A.<sup>3</sup>, Nikonorova E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Department of Nutrition and Food Science, Texas Technique University, Lubbock, Texas 79423, USA

<sup>2</sup> — ANO Centre for Biotic Medicine — Satellite Centre of UNESCO institute of trace elements, Zemlyanoi val 46, Moscow, 105064, Russia. nikonorova\_evg@mail.ru

<sup>3</sup> — Orenburg State Medical University, Sovetskaya str. 6, Orenburg, 460000, Russia

<sup>4</sup> — Orenburg State University, Pobeda pr. 13, Orenburg, 460018, Russia

*The basic zinc kinetic data and its biological role in the human body are presented. Possible mechanisms for the implementation of its biological functions, both at the level of cells and the entire organism, are set out. Main symptoms associated with a deficiency or an excess of zinc and zinc-associated diseases are considered.*

**Keywords:** zinc, biological role, zinc related diseases