

# ВПЛИВ ЦИНКУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

## INFLUENCE OF ZINC ON METABOLIC PROCESSES IN NORMAL AND PATHOLOGY

**Тетяна Пиндус (Tetyana Pyndus)**, доктор медичних наук, в.о. професора, ТзОВ «Львівський медичний інститут», Львів, Україна

**Надія Фартушок (Nadiia Fartushok)**, кандидат хімічних наук, доцент, ТзОВ «Львівський медичний інститут», Львів, Україна

**Ігор Пиріг (Ihor Pyrih)**, кандидат хімічних наук, доцент, ТзОВ «Львівський медичний інститут», Львів, Україна

**Володимир Пиндус (Volodymyr Pyndus)**, кандидат медичних наук, доцент, ТзОВ «Львівський медичний інститут», Львів, Україна

**Abstract.** Zinc belongs to the independent human trace elements. Its biological role is taken into account with the activity of attracting endocrine secretion. As a component of some enzymes, zinc affects the processes of reproduction, live and carbohydrate metabolism. Zinc is an important trace element with a variety of biological functions, which is involved in cell growth, apoptosis and metabolism, as well as in the regulation of endocrine, immune and neuronal functions. At the cellular level, zinc stimulates the formation of polysomes, inhibits free radical oxidation, which is catalyzed by iron. The important role of zinc in nucleic metabolism, transcription processes, stabilization of nucleic acids, proteins and especially components of biological membranes. Zinc plays an important role in skeletal development. Zinc accelerates the

synthesis of collagen in wounds, has a stabilizing effect on cytoplasmic membranes, and prevents the release of hydrolytic enzymes. In mitochondria, zinc inhibits the transport of electrons in the respiratory chain. This property is realized in sperm, where there is a lot of zinc and there is low respiratory activity of mitochondria. Zinc is necessary for the development of brain tissue. Zincergic neurons are found in the cerebral cortex. Zinc has been shown to play an important role in signal transduction by modulating excitatory and inhibitory cellular receptors and intracellular signaling proteins. Zinc has a special effect on the development and course of many diseases, such as Down syndrome, alcoholism, angina, dysmenorrhea, atherosclerosis and more.

**Keywords:** zinc, immune system, allergic reactions, male infertility.

**Вступ.** Однією з важливих тем у біохімії та патобіохімії є мікроелементози. В даний час відомо, що дефіцит біогенних елементів майже

при всіх захворюваннях є причиною або важливою складовою в етіології хвороби. У зв'язку з цим актуальними є роботи, спрямовані на вивчення особливостей обміну різних біогенних елементів та порушень метаболізму, що виникають при їх дефіциті. Одним з найважливіших біогенних елементів є цинк, у той же час особливості його обміну і патогенез захворювань, викликаних дефіцитом і надлишком цинку, недостатньо вивчений. Висока біологічна активність мікроелементу та безперечна перспективність застосування його в лікувальній практиці як біотика для нормалізації обміну речовин визначають необхідність узагальнення наявних літературних даних про обмін мікроелемента в організмі при різних фізіологічних та патологічних станах. Це завдання і ставили перед собою автори.

**Мета роботи.** На основі узагальнення літературних даних про метаболізм цинку з'ясувати біологічну роль в організмі та можливий розвиток захворювань при його нестачі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Цинк присутній у всіх тканинах, органах, секретах людського організму. Він належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. Здатність цинку брати участь у процесах лігандоутворення з органічними молекулами пояснює надзвичайно широкий спектр його участі в різних біологічних системах. Це супроводжується і відносною безпекою цього елемента, особливо відсутністю оксидантних властивостей (на відміну від заліза і міді), що покращує транспорт і метаболізм цинку в організмі та швидке біологічне засвоєння його клітинами. Цинк є незамінним для генної експресії та метаболізму нуклеїнових кислот, а, відповідно, і всіх процесів росту й диференціації клітин.

Цинк також є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів, входить до складу понад 200 ферментів, що регулюють основні процеси обміну речовин [1]. Цинк є структурним компонентом таких ферментів, як РНК-полімераза, ДНК-полімераза, алкогольдегідрогеназа, карбоксипептидаза А і В, піруваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза, що дозволяє зробити висновок про широкий спектр метаболічної активності цього елемента [1, 2]. Цей мікроелемент необхідний для функціонування ферментів, таких як карбоксипептидази, оксидоредуктази, трансферази, алкогольдегідрогенази, що пов'язані з обміном білків та вуглеводів, енергетичним обміном, синтезом нуклеїнових кислот, біосинтезом гемму, транспортом  $\text{CO}_2$  та ін. [3].

Цинк має важливе значення для росту і диференціації клітин, відіграє особливу роль в різні періоди людського життя, а саме в ранньому дитинстві та в період статевого розвитку. Він необхідний для проліферації та

функціонування імуніцитів у зв'язку з його участю в процесах реплікації ДНК, транскрипції РНК, ділення та активації клітини. Дефіцит цинку призводить до порушення функціонування як неспецифічних, так і специфічних механізмів захисту макроорганізму [4].

Зниження вмісту цинку в організмі супроводжується порушенням хемотаксису поліморфноядерних лімфоцитів, натуральних кілерів, уповільнення процесів фагоцитозу, активності механізмів продукції калпротектину [5]. Цинк відіграє важливу роль у підтримці балансу між клітинним та гуморальним імунітетом. Доведено, що *in vitro* низька концентрація цинку індукує розвиток апоптозу CD4+/CD8+-тимоцитів, а високі його концентрації блокують апоптоз, запобігаючи активації ендонуклеази, що бере участь у фрагментації ДНК [3].

Здатність цього мікроелемента функціонувати як антиоксидант і стабілізувати мембрани свідчить про те, що він відіграє істотну роль у запобіганні вільнорадикальним ушкодженням під час запалення. Споживання цинку гальмує розвиток вірусних інфекцій. Відомо, що він сприяє терапевтичним ефектам у лікуванні ВІЛ/СНІДу, а також корисний у терапії інших вірусних інфекцій, зокрема COVID-19, пригнічує реплікацію корона вірусу в клітині [3, 4, 6].

Дефіцит цинку призводить до інгібування Th1-відповіді імунної системи за рахунок зниження продукції інтерферону- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, при збереженні синтезу IL-4, IL-6 та IL-10 мононуклеальними клітинами [1, 7].

У дітей із дефіцитом мікроелемента після народження виявляється гіпогамма-глобулінемія, порушується робота гуморальної ланки імунітету, а також контроль за вивільненням гістаміну базофілами і мастоцитами.

Відновлення концентрації цинку сприяє відновленню імунітету, знижує частоту респіраторних та кишкових інфекційних захворювань у дітей [2, 8]. Після проведення корекції дефіциту цинку спостерігається збільшення наявності CD4+-, CD3+-клітин у периферичній крові та підвищення їх функціональної активності. При недостатності цинку змінюється функція майже усіх клітин імунної системи. Знижується цитотоксичність природних (натуральних) кілерів (НК), зменшується здатність до фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, підвищується апоптоз В-лімфоцитів. Проте ці зміни є оборотними і функції імунних клітин швидко відновлюються при адекватному надходженні цинку [5, 6, 9].

Цинк є одним із ключових мікроелементів для розвитку й функціонування клітинного опосередкованого природженого імунітету, нейтрофілів і НК-клітин. Недостатність цього мікроелементу відображається на функції макрофагів, зокрема фагоцитозі, продукція цитокінів завжди

знижується при дефіциті цинку. Недостатність цинку також відображається на зрілості та функції Т- і В-лімфоцитів. За даними експериментальних та клінічних досліджень було встановлено, що дисфункція клітинного імунітету при недостатності цинку виникає внаслідок дисбалансу між Th1 і Th2. Як відомо, Th1-клітини сприяють активації макрофагів і продукції комплемент-фіксуєчих та опсонізуючих антитіл, а одним із найбільш важливих компонентів Th1-відповіді є  $\alpha$ -інтерферон.

Цинк є компонентом супероксиддисмутази — головного утилізатора вільних радикалів, яка присутня як у цитоплазмі низки клітин, так і в позаклітинному просторі. Супероксиддисмутаза трансформує вільні кисневі радикали до пероксиду гідрогену, щонадалі розкладається на воду та молекулярний кисень. Роль цинку як антиоксиданта була підтверджена і його здатністю виступати внутрішньомолекулярним стабілізатором, що попереджує утворення дисульфідних структур, цинк конкурентно заміщає іони міді та заліза, які є тригерами в утворенні вільних радикалів [2]. У цьому полягає антиоксидантний ефект цинку — у попередженні вільно радикального ушкодження клітин під час запального процесу.

Зміна вмісту мікроелементів впливає на флуктуацію активності продукції гормонів, що регулюють процеси проліферації та диференціювання імунних клітин. Доведено, що дефіцит цинку супроводжується постійною гіперкортикостеронемією, що призводить до зниження продукції тимуліну [10], розвитку лімфопенії та поступової атрофії тимусу [11, 12]. У новонароджених, які отримували цинк, відзначено більші інтенсивний ріст, що, можливо, пов'язано зі збільшенням рівня інсуліноподібного фактора росту-1.

Недостатність цинку в дітей може бути пов'язана з гострими респіраторними захворюваннями, проносами, однак не завжди вдається з'ясувати, що первинне. Цинкова недостатність може проявлятися анорексією у дітей раннього віку, тяжким перебігом ентеропатичного акродерматиту, а також бути додатковою причиною дисфункції кишечника при мальабсорбції. Діти з целіакією та атрофічним гастритом мали знижені рівні цинку в крові.

Знижений рівень цинку в крові відзначається і при муковісцидозі, одночасно спостерігається надмірне його виведення з сечею. При туберкульозі також відмічається низький рівень цинку, що може бути пов'язано з порушенням адсорбції цинку зі шлунково-кишкового тракту, перерозподілом із крові в тканини під впливом гормональної субстанції, яка виділяється лейкоцитами, утилізацією цинку мікобактеріями, накопиченням цинку в ділянках казеозного некрозу, екскрецією цинку з легеневою мокротою. Низький рівень цинку в плазмі крові може бути навіть діагностичним критерієм активності туберкульозу [13].

Діти з низьким рівнем цинку в сироватці крові перед початком хвороби переносили гастроентерити у тяжчій формі, з вищою температурою тіла, вірогідно вищими рівнями С-реактивного протеїну [5, 8]. Дослідженнями вчених було встановлено, що діарейні захворювання у дітей віком до 1 року, які тривають 7–10 днів, призводять до різкого зниження концентрацій цинку в сироватці крові й рівень цього мікроелементу обернено пропорційний до тривалості хвороби [4, 14].

У хворих може розвинутися так зване замкнуте коло між діареєю й рівнем цинку: діарея спричинює зниження всмоктування нутрієнтів у кишках, пошкодження слизової кишки, пришвидшену евакуацію хімусу та втрату специфічних транспортерів. Гіперсекреція рідини слизовою оболонкою теж погіршує всмоктування солей. При бактерійних діареях клітинні дебрити, масивна проліферація мікрофлори й неперетравлена їжа виступають як адсорбенти, поглинають низку субстанцій, у тому числі й цинк, знижуючи його біодоступність [4, 15].

Дія цинку переважно відбувається в тонкій кишці, де він інгібує індуковану 3,5-цАМФ хлоридзалежну секрецію рідини. Пригнічення цАМФ-індукованої секреції хлоридів пов'язують із пригніченням базолатеральних калієвих каналів, проте без вираженого впливу на кальцій-опосередковані калієві канали. Цинкчутливі рецептори виступають тригерами у вивільненні внутрішньоклітинного кальцію й регуляції йонного транспорту.

Мікроосмолярні концентрації позаклітинного цинку зумовлюють масивне вивільнення іонів кальцію з клітинного пулу в клітинах товстої кишки. Таке підвищення інтрацелюлярного рівня кальцію може підсилити вивільнення калію з клітини й гіперполяризацію потенціалів клітинних мембран до вигідного для хлоридної секреції електричного градієнта. В експерименті було доведено, що цинк інгібує індуковану холерним токсином секрецію йонів, проте водночас мало впливає на секрецію йонів, зумовлену термостабільним токсином *Escherichia coli*.

Цинку притаманна й бактеріостатична дія, що реалізується через регуляцію ним експресії генів. Так, у дослідженнях *in vitro* цинк у концентрації 0,5– 1 ммоль/л пригнічує ріст ентеропатогенних *Escherichia coli* [14]. Доведено, що цинк прискорює регенерацію слизового шару кишки, стимулює активність війок ентероцитів [9].

У солей цинку виявлено і протизапальні властивості. Ендогенний цинк інгібує індуковане ліпополісахаридами і ІЛ-1 $\beta$  утворення оксиду азоту (NO) та знижує активність гладких м'язових волокон до NO-синтази [10]. Розуміння ролі цинку в цих процесах розширилося через вивчення значення NO як месенджера, при гастроінтестинальних захворюваннях, запаленні,

вільнорадикальному ушкодженні тканин. У NO-регуляції велике значення надається запальним і прозапальним факторам, зокрема прозапальні цитокіни індують продукцію NO-синтази. Цей механізм має важливе значення при сепсисі й локальних інфекціях. Навпаки, зниження синтезу NO в ендотелії призводить до констрикції ендотеліальних клітин, збільшення випоту протеїну через судинну стінку, запалення. У кишці також виявлено напружену рівновагу між модуляцією синтезу NO й цілісністю слизових бар'єрів. Пригнічення синтезу NO може спричинити порушення захисних функцій епітелію й підвищення трансцелюлярного пасажу потенційно небезпечних макромолекул, антигенів або навіть бактеріальну транслокацію [10].

У дітей із хворобою Дауна, дитячим церебральним паралічем також виявлено низький рівень цинку в крові, але застосування в лікуванні тільки препаратів цинку не давало позитивного результату. Концентрація цинку в сироватці крові вірогідно нижча у дітей з ентеробіозом, ніж у здорових. Ураження печінки у дітей теж супроводжується гіперцинкурією, і формуючий дефіцит цинку в тяжких випадках супроводжується затримкою росту, гіпогонадізмом, порушенням апетиту, смаку, бульозними дерматитами, алопецією, втратою маси тіла.

Цинк належить до найбільш значимих для людини мікроелементів. Запаси цього мікроелементу в організмі невеликі та складають 1,5–2 г. Найбільш багаті на цинк скелетні м'язи (62,6 %). Більша частина цинку в крові (75–85 %) зв'язана з карбоангідразою еритроцитів. Цинк є інгібітором формування і трансформації еритроцитів у їх гемолізовані форми, а також стабілізатором клітинних плазматичних мембран протидії вірусної інфекції і токсинів. Високий вміст цинку в шкірі, волоссі, нігтях, а також у чоловічих репродуктивних органах. Середній вміст цього елемента у сироватці крові становить близько 960 мкг/л; добова потреба у ньому — 0,3 мкмоль/кг, при деяких захворюваннях може зростати до 0,7 мкмоль/кг [13, 16]. Добова потреба цинку складає для вагітних і жінок, які годують, 20–25 мг, для новонароджених — 3–4 мг, дітей віком 1–6 років — 5–10 мг, 7–17 років — 10–15 мг.

Висока концентрація цинку відзначається у гіпофізі, підшлунковій залозі, менша — у печінці та нирках. Цинк міститься й у крові, у тому числі в еритроцитах — 78–85 %, плазмі — 12–22 %, лейкоцитах — 3 %. Цинк надходить в організм через шлунково-кишковий тракт із їжею та за рахунок ендогенної секреції підшлункової залози. У дванадцятипалій кишці всмоктується 40–65 %, у “голодній” кишці — 15–21 %, на рівні шлунка і товстої кишки засвоюється 1–2 % цинку. Баланс цинку такий: щодня з їжею надходить 13–25 мг, виводиться з калом — 11 мг, сечею — 0,5 мг, із потом — 0,4–2,8 мг. У жінок, які годують новонароджених дітей, цинк втрачається з

грудним молоком — до 7 мг/л у першу добу, до 3 мг/л — до кінця першого місяця.

Діагноз дефіциту цинку ставлять у випадку, коли уміст металу в крові менше 1,6 мг/кг. Рівень цинку в сироватці крові, що становить 1 мг/кг, вважається прогностично несприятливим [6, 8].

Рекомендована добова доза споживання цинку для дорослих у Канаді (Recommended Nutrient Intake) становить 9–12 мг, що необхідно для адекватного харчування і попередження розвитку хронічних захворювань. Аналогічними є рекомендації щодо споживання цинку в США (12–15 мг), Австралії (12 мг) та інших країнах світу [5, 8].

Але, за даними National Dietary Survey of Adults (Австралія), споживання цинку у 27 % чоловіків і 54 % жінок Австралії становить менше 70 % від рекомендованої добової дози. Дослідження у США також свідчать про загальний дефіцит цинку в харчуванні американців. Є припущення, що й жителі Європи відчувають дефіцит цього мікроелемента. Низьке споживання тваринних білків, гемоліз, втрата крові, алкоголізм, захворювання печінки, нирок, опіки, вагітність, пероральний прийом контрацептивів, терапія пеніциламіном, серпоподібноклітинна анемія, хвороба Крона, ураження важкими металами, злякисні новоутворення, голодування завжди супроводжуються дефіцитом цинку. Дефіцит цинку розвивається з різних причин при багатьох інших захворюваннях.

Зв'язок між цинком і симптомами його дефіциту визначають у кожному окремому випадку. Проблеми затримки росту і втомлюваності пов'язані з його участю у синтезі протеїнів та ензимів. Порушення розумового розвитку є наслідком дії цинку та гістаміну як нейротрансмітера у гіпокампусні волокна структури мозку [17, 18]. Атрофія виличкової залози є результатом високої потреби у споживанні цинку для нормального її функціонування [19, 20].

Дефіцит цинку може виникати з багатьох причин, зокрема внаслідок неправильного харчування, порушення процесу всмоктування у слизовій оболонці кишечника, неадекватного або порушеного зв'язування цинку з альбумінами, поганого засвоєння цинку клітинами, конкурування його з іншими металами (наприклад, з кальцієм або кадмієм), дотримання дієти з високим вмістом клітковини, що погіршує всмоктування цинку, порушень синтезу трансферину, функціонування підшлункової залози, діареї тощо [18, 21].

Підвищений ризик розвитку дефіциту цинку в вегетаріанців, хворих на цукровий діабет, осіб, які зловживають алкоголем, а також — у спортсменів.

Основними ознаками дефіциту цинку є: гіпоцинкемія, залізодефіцитна анемія, гепатоспленомегалія, сповільнення росту, затримка статевого розвитку,

часткова недостатність надниркових залоз, анорексія, сухість і гіперпигментація шкіри, порушення сприйняття смаку та запаху, довготривале загоєння ран, поганий апетит, викривлене сприйняття смаку їжі, порушена імунна відповідь [22, 23]. З дефіцитом цинку пов'язане виникнення:

- ентеропатичного акродерматиту;
- гніздової плішивості та злоякісної алопеції;
- пустульозних та гнійних вугрів;
- алергічних (бронхіальної астми, крупу тощо), вірусних, онкологічних та багато інших захворювань;
- порушень імунної системи;
- хвороб Вільсона, Альцгеймера, Крона;
- чоловічого безпліддя;
- доброякісної гіперплазії передміхурової залози;
- гострої лейкоцитарної анемії;
- невротичної анорексії, булімії;
- застуди;
- алкоголізму;
- синдрому Дауна;
- поганого загоєння ран;
- неправильного сприйняття смаку і запаху у старшому віці та при хіміотерапії онкологічних захворювань;
- макулярної дегенерації;
- погіршення гостроти зору вночі.

Одним з найбільш важливих є вплив цинку на імунітет людини. Цинк має широкий спектр дії — від впливу на захисний бар'єр шкіри до генної регуляції лімфоцитів. Результати численних досліджень дії цинку підтвердили, що саме цинк має найбільш специфічний і найвагоміший вплив на стан імунної системи [21, 24].

Основою клітинного імунітету є Т-лімфоцитарна відповідь. Цинк є активатором діяльності Т-лімфоцитів. Клітинний імунітет має життєво важливе значення для захисту від вірусної, грибкової і протозойної інфекції, як і протипухлинного росту та аутоімунних реакцій. Навіть незначне зниження рівня циркулюючого в крові цинку супроводжується зниженням продукування Т-лімфоцитами специфічних протеїнів — цитокінів, які регулюють імунну відповідь і діють як фактор росту для імунної системи [16, 25]. Роль цинку в функціонуванні імунної системи:

- є кофактором тимуліну та необхідним елементом перетворення претимуліну в тимулін, регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові та стимулює їх дозрівання;



- відіграє певну роль у синтезі  $\gamma$ -інтерферону, тому за відсутності цинку відмічають значне зниження активності даного цитокіну;
- у структурі інтерлейкіну-2 виявлено цинкзалежну ділянку, тому вразі дефіциту мікроелементу продукція цього цитокіну знижується;
- дефіцит цинку в людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимус, лімфовузли, селезінка, мигдалини), загального вмісту лейкоцитів, відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів, їх функціональною недостатністю (МарушкоЮ.В., АсоновА.О., 2011).
- Цинк при загоєнні ран проявляє стабілізуючий вплив на цитоплазматичні мембрани, перешкоджаючи вивільненню гідролітичних ферментів, таких як катепсин D і колагеназа, що контролюють швидкість розпаду ушкоджених тканин. Наявні також дані, що цинк видозмінює перебіг запального процесу та прискорює синтез колагену, ДНК та РНК, що особливо інтенсивно відбувається у тканині, яка регенерує (Авцын А.П. и соавт., 1991).

Дефіцит цинку, а також вітамінів А, С, вітамінів групи В призводить до значного порушення процесів клітинного імунітету. Зменшується кількість Т-лімфоцитів, порушується мітоген- та антиген-індукований синтез ДНК, знижується співвідношення Т-лімфоцитів/В-лімфоцитів (кількість В-лімфоцитів не змінюється), підвищується рівень IgE, знижується — IgG, IgA, IgM, залишається незмінним фагоцитоз, знижується рівень трансферину, відбуваються інші порушення у діяльності імунної системи [12, 26].

Цинк при загоєнні ран проявляє стабілізуючий вплив на цитоплазматичні мембрани, перешкоджаючи вивільненню гідролітичних ферментів, таких як катепсин D і колагеназа, що контролюють швидкість розпаду ушкоджених тканин. Наявні також дані, що цинк видозмінює перебіг запального процесу та прискорює синтез колагену, ДНК та РНК, що особливо інтенсивно відбувається у тканині, яка регенерує.

Важлива роль належить цинку в розвитку скелета. Цинк прискорює синтез колагену в ранах, надає стабілізуючу дію на цитоплазматичні мембрани, перешкоджає вивільненню гідролітичних ферментів [10]. У мітохондріях цинк пригнічує транспорт електронів у дихальному ланцюзі. Ця властивість реалізується в сперматозоїдах, де знаходиться багато цинку і спостерігається низька дихальна активність мітохондрій [10]. Цинк необхідний для розвитку тканин головного мозку. В корі головного мозку виявлені цинкергічні нейрони. Було досліджено, що цинк відіграє важливу роль в передачі сигналу за допомогою модуляції збудливих і гальмівних клітинних рецепторів і внутрішньоклітинних сигнальних білків [25].

Результатом вивільнення гістаміну, гепарину, повільнореагуючої субстанції та кінінів із гранулоцитів є алергічна реакція. В гранулах базофільних гранулоцитів і мастоцитів знаходиться цинк [2, 8], йони якого стабілізують клітинні мембрани і попереджують дегрануляцію мастоцитів за рахунок утворення меркаптидів з тіоловими групами протеїнів плазматичних мембран та інгібування ферментів аденозинтрифосфатази та фосфоліпази А<sub>2</sub>, що контролюються цинком. Цинк у концентрації 10<sup>-6</sup>–10<sup>-4</sup>М сповільнює вивільнення гістаміну із гранулоцитів. Дані клінічних досліджень свідчать, якщо рівень цинку в організмі хворого знижений (65 % від норми), то прийом 50 мг цинку разом з їжею має позитивний ефект при алергічних реакціях I типу (кропивниця, еритема тощо) [10, 11].

Дефіцит цинку відіграє також роль етіологічного фактора у розвитку гострої лімфоцитарної анемії. Припускають, що зниження рівня цинку призводить до збільшення кількості вільного аспарагіну, підвищення рівня кортикостероїдів і зміни генетичної потреби лімфоцитів у цьому елементі. Всі ці явища є першими ознаками розвитку прелейкемічного стану та лейкемії. В лейкемічних клітинах уміст цинку становить 10 % від його вмісту в лімфоцитах у нормі, плазматичний рівень цинку знижений, у багатьох випадках знижується й рівень білка, що зв'язується з цинком і транспортує його.

Розвиток інфекційних захворювань може бути наслідком блокування процесу абсорбції цинку в кишках і ураження основного органа імунної системи — тимусу. Захворюванням, пов'язаним з ураженням загрудинної залози, є ентеропатичний акродерматит. Цю патологію виявляють у дітей з дефіцитом цинку. Основними симптомами ентеропатичного акродерматиту є важкадіарея, а також ураження шкіри, втрата волосся та загальна слабкість. Внаслідок порушення всмоктування цинку в кишках значно знижується імунітет, розвиваються інфекційні захворювання, які часто стають причиною загибелі дітей.

З віком у хворих порушується сприйняття смаку і запаху, знижується апетит, змінюється сприйняття певних смакових та нюхових відчуттів. Припускають, що дефіцит цинку викликає неприємні смакові відчуття у ротовій порожнині. Ці явища можуть бути наслідком хвороби Крона, хронічної ниркової недостатності, термічних опіків, муковісцидозу. Крім того, препарати цинку широко застосовують у лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями голови і шиї, у яких внаслідок радіотерапії були порушені смакові відчуття. На основі проведених дослідів доведено, що прийом цинку сульфату протягом всього курсу радіотерапії попереджує та ефективно коригує вказані симптоми [18, 24, 27].

Нічна сліпота є першою ознакою дефіциту вітаміну А і цинку, який впливає на діяльність ретинолдегідрогенази – ензиму, необхідного для забезпечення організму вітаміном А і, відповідно, для гостроти зору. Особи з нічною сліпотою і дефіцитом цинку, вживаючи препарати цинку, позбуваються неприємних відчуттів у сутінках.

Крім того, може виникнути ще захворювання очей, пов'язане з віковими змінами в організмі і дефіцитом цинку, – макулярна дегенерація, яка призводить до незворотної сліпоти у старечому віці.

Цинк є важливим фактором для здорового функціонування чоловічих репродуктивних органів. Цей елемент ще називають “чоловічим мінералом” (masculine mineral). Критичний дефіцит цинку може стати причиною імпотенції. Відомо, що помірний і важкий дефіцит цього елемента спричинює регресію чоловічих статевих залоз та яєчок. Середній рівень дефіциту цинку призводить до зменшення кількості сперми [5, 6].

У чоловіків з різними формами цинкової недостатності відзначають знижений статевий потяг, апатію, порушення психоемоційного стану, погіршення апетиту та інші симптоми, що виникають внаслідок дефіциту цього елемента в організмі. За результатами численних досліджень, під впливом препаратів цинку підвищується рівень статевих гормонів і фолікулостимулюючого гормону. Цинк і тестостерон тісно пов'язані, але природа цього взаємозв'язку до цього часу не з'ясована [3, 5]. Оскільки вміст цинку в передміхурових залозах високий і концентрація цього елемента зростає в період статевого дозрівання, припускають, що тестостерон є основним фактором регулювання рівня цинку в цій залозі. Однією з функцій цинку є контроль процесів метаболізму тестостерону на клітинному рівні. Велику увагу приділяють проблемі чоловічого безпліддя, зумовленого багатьма факторами, зокрема, інфекційними захворюваннями (*Urea plasma urealyticum*), впливом професійних шкідливостей, діє юонізуючого випромінювання.

Важливим для процесу сперматогенезу є метаболізм цинку і вітаміну А. Під час переходу з однієї фази клітинного циклу до іншої необхідна наявність цинку. У разі зниження його концентрації процес блокується. Цим і пояснюється високий вміст цинку (1900 мкг/г) у сперматозоїдах [1, 3]. Цинк зменшує розміри передміхурової залози і полегшує симптоми доброякісної гіперплазії органа. У поєднанні з вітаміном Е цинк досить ефективний у лікуванні хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Крім того, знижується ризик виникнення серцево-судинних захворювань у чоловіків [13].

Протягом останніх років вчені досліджували вплив цинку на перебіг вагітності. Цинкдефіцитні стани можуть стати причиною передчасних пологів,

синдрому затримки розвитку плода, формування вад розвитку будь-якого органа або системи, особливо легенів і центральної нервової системи.

Недостатність цинку в організмі вагітних є фактором ризику, що призводить до патології вагітності, народження недоношених дітей з малою масою тіла та вадами розвитку [5, 7]. У 13–18 % вагітних із дефіцитом цинку відмічають вади розвитку дитини (гідроцефалія, синдактилія, дефекти формування нервової трубки, діафрагмальні грижі, вади розвитку серця). Надлишок цинку проявляється ембріоцидною дією і перинатальною смертністю. У III триместрі вагітності рівень цинку в організмі різко знижується. Відповідно, потреба в споживанні цинку в період вагітності значно зростає, що в край необхідно для нормального розвитку плода.

Проведено дослідження серед вагітних в Америці й Африці, які приймали 25 мг цинку або плацебо. В усіх жінок, які приймали цинк, маса тіла народжених ними дітей була значно більшою, ніж у немовлят, матері яких приймали плацебо. Також значно знизилася кількість випадків народження недоношених дітей (до 32 тижнів) і з низькою масою тіла (менше 1500 г). Рекомендована денна доза споживання цинку вагітними у США та Канаді становить 15 мг, а для матерів, які годують груддю, у США — 20 мг, у Канаді — 15 мг. Але не можна зловживати препаратами цинку, оскільки його надмірна кількість може бути токсичною як для плода, так і для матері.

Захворюваннями, які супроводжується дефіцитом цинку, є невротична анорексія і булімія. Для доведення того, що цинк бере участь у патогенезі невротичної анорексії, проведено відкритий дослід у педіатричній клініці м. Гетеборга у Швеції, в якому взяли участь жінки віком від 14 до 26 років. Після детального обстеження, психологічного аналізу і лабораторних досліджень пацієнтки починали приймати 45–90 мг цинку (цинку сульфату) на день. Протягом від 8 до 56 місяців у 17 пацієнток із 20 відзначали збільшення маси тіла на 15 %, у решти — на 20–24 %. У жодної з пацієнток не спостерігали булімії [15]. Для підтвердження даних проведено ще кілька дослідів у різних медичних центрах (Ванкувер, Канада; Kyushu, Японія; Лексингтон, Кентуккі, США).

Отже, для лікування пацієнток з невротичною анорексією можна використовувати цинк у дозі 50 мг 2 рази на день [22]. Оскільки цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції в кишечнику, внаслідок його надто високої концентрації може розвинутися дефіцит міді в організмі. Це можна використовувати з терапевтичною метою у пацієнтів з хворобою Вільсона, яка є спадковою і проявляється у надлишковій кумуляції міді в організмі. Препарати цинку є дуже ефективними і абсолютно нетоксичними, на відміну від пеніциламіну. Здатність цинку до хелатоутворення широко використовують під

час антидотної терапії. Цинк і кадмій є антагоністами. Тому препарати цинку допомагають екскретувати кадмій, що кумулюється в нирках.

Особливу роль відіграє цинк і в розвитку хвороби Альцгеймера, симптомами якої є втрата пам'яті і здатності до розпізнавання, погана концентрація уваги. При цьому захворюванні відзначають дефіцит вітамінів в групі В, фолієвої та лінолевої кислот, цинку та надлишкову кумуляцію алюмінію. Тому необхідно застосовувати тривалентні хелатоутворювачі, а також вітамінні та мінеральні комплекси, що обов'язково містять цинк, який виконуватиме роль антиоксиданта і детоксиканта.

Дефіцит цинку внаслідок поганого його всмоктування у кишках і надмірної екскреції нирками спостерігають у хворих на цукровий діабет [5, 6]. Цинк відіграє важливу роль у діяльності підшлункової залози, процесах зв'язування інсуліну з гепатоцитами, синтезу ліпопротеїнів. Внаслідок недостатності цього елемента порушується толерантність до глюкози. Також у хворих на цукровий діабет відзначають сповільнення загоєння ран, підвищену чутливість до інфекцій, які також є проявами недостатності цинку. Отже, пацієнтам з порушеним всмоктуванням цього мінералу в кишках і надмірним виділенням його нирками необхідно приймати препарати цинку [1, 15]. У плазмі крові хворих на цукровий діабет виявляють значно підвищений рівень міді та знижений рівень магнію. Ці зміни можуть бути пов'язані з резистентністю до інсуліну. Припускають, що нормалізація рівня вказаних мікроелементів (у тому числі й цинку) може покращити перебіг захворювання [8, 13].

Результати експериментів, проведених в 1973 р. дослідником Брюсом Корантом, свідчили про здатність цинку до інгібування процесу реплікації вірусів. Стосовно риновірусів цинк є блокатором процесу поліпептидного розщеплення. Застосування цинку у будь-якій фазі вірусної реплікації негайно припиняє формування нового вірусу. Інші метали також були тестовані на антивірусну активність, але лише цинк у нетоксичних концентраціях проявляв пряму антивірусну дію [4, 7]. Цинк є інгібітором вірусної продукції і блокатором протеїнового розщеплення прекурсорів риновірусів, ентеровірусів та кардіовірусів.

До дії цинку чутливі вірус простого герпесу (*Herpes simplex* 1,2), вірус енцефаломіокардиту, ентеровірус 70 та інші. Цинк, вивільнений із дегранульованих мастоцитів під час застуди, стимулює Т-ефектори, прискорює процес лімфобластної трансформації, вивільнення інтерферону, блокує процеси поліпептидного розщеплення вірусів. Цинк має особливий вплив на розвиток і перебіг багатьох інших захворювань, таких як синдром Дауна, алкоголізм, стенокардія, дисменорея, атеросклероз тощо.

З метою профілактики розвитку дефіциту цинку рекомендується включати в раціон продукти, багаті на цинк: м'ясо птиці, свинину, рибу, зернові, моркву, горіхи, горох [4].

Діти дошкільного віку особливо схильні до дефіциту цинку через те, що їх харчування може не задовольняти потреби в цьому мікроелементі під час швидкого росту. Всмоктування цинку гальмують молочні продукти, тетрацикліни, рослинні волокна.

**Висновки.** Цинк є есенціальним біогенним мікроелементом, дуже важливим для перебігу багатьох біохімічних та фізіологічних процесів організму людини, проявляючи імуномодельовальну, протизапальну, антимікробну, гемопоетичну, сперматогенезну, антиоксидантну функції.

Недостатність цинку в організмі призводить до імунодефіциту, атрофії тимусу та лімфоїдної тканини, карликовості, імпотенції у чоловіків та появи вад розвитку в плода.

Для проведення корекції метаболічних порушень при різних патологічних станах або захворюваннях необхідно досконало вивчати механізми виникнення дефіциту цинку при різних захворюваннях.

Наведені вище дані вказують на те, що у подальшому більш глибокі дослідження впливу цинку на макроорганізм відкриє нові можливості для збереження здоров'я населення.

### **Література.**

1. Teriv P. S., Shkurupii D. A. *Tsynkzalezni vplyvy pry intensyvni terapii ukhvorykh z nevrolohichnoiu patolohiieiu.* // *Vistnyk problem biolohii i medytsyny.* — 2014. Vypusk 2. — Tom. 3 (109). — S. 48-52.
2. Dovhanj J. *Helicobacter Pylori, Zincand Ironin Oxidative Stress-Induced Injury of Gastric Mucosa* / J. Dovhanj // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* — 2009. — № 9. — P. 26-30.
3. Chekman I.S., Ulberh Z.R., Rudenko A.D., Marushko Yu.V., Hruzina T.H., Reznichenko L.S., Dybkova S.M., Hrebelyk A.I. *Tsynk i nanotsynk: vlastyvosti, zastosuvannia u klinichnii praktytsi* // *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* — 2013. — №2 (94) — S. 30-35.
4. Nadraha O.B., Potsiluiko N.M. *Preparaty tsynku v kompleksnomu likuvannihostrykhdiarei u ditei* // *Zdorove rebenka.* — 2011. — №4(31). — S. 104-106.
5. *Nakaz MOZ vid 29.01.2013 №59. Pro zatverdzhenniaprotokolivdiagnostyky ta likuvanniazakhvoriuvanorhanivtravlennia u ditei.* URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130129\\_0059.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html).

6. Marushko Yu.V., Asonov A.O. Osoblyvosti perebihu khronichnoho hastroduodenitu, morfolohichnykh zmin ta stanu hastroproteksii u ditei na fonidefitsytu tsynku // Zdoroverebenka. — 2014. — № 4 (55). — S. 7-12.
7. Fartushok T.V., Yablonska S.V., Veselovskyi S.P., Kondratiuk O.A., Besedin V.M., Rybalchenko V.K. Porushennia lipidnoho skladu i vlastyvostei plazmatychnoi membrany epitelialnykh klityn vorsynchastoho khorionu platsenty pid vplyvom khlamidiinoi infektsii // Ukr.biokhim. zhurnal. — 2008. — T. 80, №2. — S. 100-105.
8. Bonham M., OConnor J.M., Hannigan B.M., Strain J.J. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status? // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 87. — P. 393-403.
9. Abaturov A.E. Mikroelementnyy balans i protivoinfektsionnaya zashchita u detey // Zdorovye rebenka. — 2008. — №1. — S. 47-49.
10. Failla M. Trace Elements and Host Defense: Recent Advances and Continuing Challenges // Br. J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — P. 1443-1447.
11. Field C.J., Johnson I.R., Schley P.D. Nutrients and their role in host resistance to infection // J. Leukoc. Biol. — 2002. — Vol. 71 — P. 16-32.
12. Fraker P.J., King L.E., Laakko T.L. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 1399-1406.
13. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome / H.R. Wong, T.P. Shanley, B. Sakthivel, N. Cvijanovich, R. Lin, G.L. Allen, N.J. Thomas et al. // Physiol. Genomics. — 2007. — Vol. 30. — № 2. — P. 146-155.
14. Bolshova O.V., Pakhomova V.H. Vmist insulinopodibnoho faktora rostu 1 ta esentsialnykh mikroelementiv u plazmi krovi v dite y iz riznymy formamy nyzkoroslosti // Mizhnanarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. — 2016. — №. 3 (75). — S. 70-75.
15. Martynova S. M., Horbach T. V., Yarmysh N. V., Hopkalov V. H., Polikarpova H. V. // Metabolichni efekty tsynku (ohliad literatury) // Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. — 2019, T. 4, №6 (22). — S. 16-24.
16. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhea / S.K. Roy, A.M. Tomkins, R. Haider, R.H. Behren et al. // Eur. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 53. — P. 529-534.
17. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators Collaborative Group/ Z.A. Bhutta, R.E. Black, K.H. Brown, J.M. Gardner et al. // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 135. — P. 689-697.
18. Prasad A.S. Zinc: Mechanisms of Host Defense / A.S. Prasad // J. Nutr. — 2007. — № 137. — P. 1345-1349.

19. Prasad A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182 (Suppl. 1). — P.62-68.
20. Mocchegiani E., Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1424-1431.
21. Nagase H. Matrix metalloproteinases in Zinc Metalloproteases in Health and Disease / Hooper N.M., ed. — Taylor&Francis, London, UK, 1996. — P.153-204.
22. King L.E., Osati-Ashtiani F., Fraker P.J. Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes due to zinc deficiency in mice // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 974-979.
23. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhea / S.K. Roy, A.M. Tomkins, S.M. Akramuzzaman, R.H. Behren, R. Haider et al. // *Arch. Dis. Child.* — 1997. — Vol.— P. 196-200.
24. Spears J.W. Micronutrients and immune function in cattle // *Proc. Nutr. Soc.* — 2000. — Vol. 59. — P. 587-594.
25. Cammorlinga-Ponce M. Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori* / M. Cammorlinga-Ponce// *Helicobacter.* — 2007. — Vol. 8, № 5. — P. 38-39.
26. Ibs K.H., Rink L. Zinc-Altered Immune Function // *J.Nutr.*— 2003. — Vol. 133. — P. 1452-1456.
27. ROO "Myr Nauky y Kulturu". ISSN 1684-9876. URL: <http://nature.web.ru/db/autor.htmlld=10745>.