

УДК 546.47:612.392.69

Цинк: клініко-біохімічні паралелі (огляд літератури)

Н.В. Алтуніна,
О.М. Бондарчук

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті представлено огляд літературних даних щодо метаболізму цинку в організмі людини та його ролі в розвитку цукрового діабету та ішемічної хвороби серця. Проаналізовано досвід клінічного застосування препаратів цинку.

Ключові слова: цинк, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

Цинк – мікроелемент, на біологічну роль якого було вказано ще в позаминому столітті [1]. На відміну від заліза, міді, він не має окисдантних властивостей, що покращує його надходження та засвоєння клітинами. Тому цинк доволі широко представлений в організмі і має різноманітні функції. З середини минулого століття, коли цинк був виявлений у структурі інсуліну, цьому катіону приділяється прискіплива увага з боку дослідників та клініцистів. Зважаючи на прогнозований ріст захворюваності на цукровий діабет (ЦД) та високу розповсюдженість і смертність від серцево-судинної патології, цікавим є факт, що дефіцит цинку в теперішній час розглядається як потенційний фактор ризику розвитку цих станів [2-4].

Цинк – другий, після заліза, за поширеністю метал в організмі людини. Він є незамінним для більше ніж 300 різних клітинних процесів, включаючи синтез ДНК та білків, активність ферментів та міжклітинну взаємодію [5].

Вміст цинку в організмі людини становить

приблизно 2-4 грами, але в плазмі крові концентрація іонізованого мікроелементу лише 9,8-20,6 мкмоль/л. Низький плазматичний вміст та важливість цинку для клітинних процесів свідчать про те, що наявність і розподіл «вільного цинку» є строго контрольованим процесом [6]. З їжею поновляється приблизно 1% загального цинку, в основному завдяки кишковій абсорбції. Мікроелемент потрапляє в тканини та клітини, а потім розподіляється інтрацелюлярно. Ці процеси чітко регулюються родиною білків, які контролюють надходження, виведення та розподіл цинку. У ссавців описано 4 металотіонеїни (MT), 14 білків-імпортерів (ZIP) та 10 білків-експортерів цинку (ZnT). MT є великими цинк-вмістними білками в системах, які виконують важливу регуляторну роль у надходженні, збереженні, вивільненні та розподілі цинку в ссавців [7,8]. ZIP-родина транспортерів сприяє проникненню цинку до цитозолу ззовні клітини та з інтрацелюлярного простору, тоді як транспортери ZnT-родини відкривають транспорт цинку з цитозолу в просвіт інтрацелюлярних органел або за межі клітини. Ці дві родини транспортерів виконують протилежні функції, проте працюють координовано для підтримання гомеостазу цинку. На сьогодні детально описано розподіл родин ZIP та ZnT у

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

ОГЛЯДИ

тканинах, проте механізми їхнього функціонування недостатньо вивчені [8].

Зважаючи на велику кількість транспортерів для цинку, не дивно, що цей катіон може виконувати сигнальну роль, подібну до іонів кальцію. У цьому контексті описано два можливих режими сигналізації, в яких бере участь цинк – ранній та пізній. Перший із них (early zinc signaling) характеризується швидкою (протягом хвилин) зміною внутрішньо-целюлярного вмісту вільного катіону після впливу зовнішнього стимулу. Другий (late zinc signaling), повільний (впродовж годин), також ініціюється зовнішніми стимулами, але включає залежні від транскрипції зміни синтезу протеїнів, відповідальних за гомеостаз цинку. Обидва сигнальні режими модулюють численні клітинні процеси, які беруть участь у диференціації, проліферації та рості клітин. Важливість катіону для цих процесів добре відома і його нестача є причиною сповільнення росту в усіх досліджених організмах [9].

Підшлункова, передміхурова та молочна залози – секреторні органи, які мають унікальну потребу в наявності цинку. Вони накопичують значну кількість катіону в секреторних гранулах та регулюють його секрецію для забезпечення важливих біологічних процесів.

Так, у підшлунковій залозі цинк задіяний майже в усіх процесах, включаючи секрецію глюкагону, регулюють активність травних ферментів та спазмування, секрецію і активність інсуліну. Відкриття D.A. Scott [10] присутності цинку в молекулі кристалічного інсуліну на початку 30-х років минулого століття спрямувало науковий пошук у бік виявлення зв'язку між цими структурами. На мембранах β -клітин були виявлені транспортери ZIP-4, які спрямовують цинк у клітину. На етапі синтезу інсуліну проінсулін транспортується до комплексу Гольджі, де потім включається в гранули, насичені цинком. Два димери інсуліну зв'язуються з двома іонами цинку, а потім комбінуються ще з одним димером інсуліну, набуваючи цинквмістну гексамеричну форму [11]. Проте це не єдиний механізм взаємодії інсуліну та цинку. У 1980 році Caulston та Dandona [12] встановили, що цинк має незалежну та додаткову до дії інсуліну потужну стимулюючу дію на ліпогенез в адипоцитах щурів. Ця знахідка підтвердила, що цей катіон має фізіологічне значення щодо контролю реалізації ефектів інсуліну і секретується з інсуліном у відповідь на високі рівні глюкози. Пізніше, у 1982 році [13], була доведена роль цинку в

стимуляції транспорту глюкози, її окисненні, включенні іону СО глюкози до гліцерид-гліцеролу та гліцериду жирної кислоти, а також блокуванні ритодрин-індукованого ліполізу в адипоцитах щурів. Досліди Ezaki [14] показали, що в адипоцитах щурів після преінкубації з $ZnSO_4$ спостерігається активація фосфодіестерази та переміщення транспортера глюкози з внутрішніх компартментів на мембрани. Автори припустили, що цей процес не залежав від кіназної активності стимульованих інсулінових рецепторів. В іншому експериментальному дослідженні [15] було встановлено, що цинк підвищував фосфорилування тирозину IR-b субодиниці інсулінового рецептора та покращував транспорт глюкози за відсутності інсуліну через фосфоінозитол-3-кіназний шлях. Ці дослідження дали поштовх для дослідження цинку в якості інгібітора білка тирозин-1В-фосфатази [16,17]. Дійсно, пригнічення білка тирозин-1В-фосфатази (пригнічує сигнали інсуліну) зменшують інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну в мишей, викликані високожировою дієтою. Також миші з генетичним порушенням експресії білка тирозин-1В-фосфатази мають низьку вагу і підвищену чутливість до інсуліну [18].

Низкою дослідників вивчалось питання інсулін-міметичної дії іонів цинку на метаболізм глюкози та ліпідів [12, 15, 19]. Накопичені дані показали, що цинк може брати участь у розпізнаванні екстрацелюлярних сигналів, виступати вторинним месенджером у протеїнкіназній активності, фосфорилуванні білків та модуляції факторів транскрипції. Найбільш яскраво виражена динамічна роль цинку як вторинного клітинного месенджера в контролі інсулінової активності і гомеостазі глюкози [15, 17, 20]. Якщо інсулін є основним анаболічним гормоном, який підтримує фізіологічні рівні глюкози в організмі, то цинк є посередником цього процесу, частково за рахунок пригнічення білка тирозин-1В-фосфатази, що підвищує фосфорилування інсулінових рецепторів та активує цей сигнальний каскад [16]. Отже, вплив цинку на клітинний гомеостаз є різноманітним і включає стимуляцію поглинання глюкози та ліпогенез в адипоцитах, фосфорилування тирозину в рецепторах інсуліну/IGF-1 та субстраті 1-інсулінових рецепторів, пригнічення білка тирозинфосфатази та наступну активацію протеїнкінази, що активується мітогеном, включаючи зовнішньоклітинні сигнал-регулюючі кінази 1 та 2, c-Jun N-термінальну кіназу та p38, а також

підвищує синтез глікогену через пригнічення глікогенсинтази кінази-3 [15, 16]. Окрім цього, інсулінчутлива амінопептидаза є цинк-залежним ферментом, функція якого ще не до кінця з'ясована. Цей фермент та GLUT-4 знаходяться поряд та переміщуються на клітинну мембрану у відповідь на інсулін [21]. Подібно до GLUT-4 [22], фермент знаходиться на поверхні м'язових клітин та адипоцитів. У хворих на ЦД 2 типу відмічається зниження активності амінопептидази за рахунок порушення транслокації ферменту до цитоплазматичної мембрани [23].

Щодо ролі цинку в регуляції активності інсуліну знайдено декілька потенційних механізмів, які включають модуляцію інсулінових рецепторів тирозинкіназою та наступними порушеннями в інсулін-стимульованому синтезі глікогену в м'язах [24]. Усі ці дані свідчать про те, що цинк відіграє невідому раніше роль вторинного посередника, який підсилює активність інсуліну. Ця концепція викликала новий напрямок досліджень патофізіології інсулінорезистентності та введення нових класів ліків для фармакотерапії ЦД. Тим не менше, механізми впливу інсуліну на внутрішньоклітинний транспорт цинку та наступні каскади взаємодії, які пов'язані з метаболізмом глюкози та інсулінорезистентністю, ще не визначені.

Другою лінією досліджень визначено, що цинк може проявляти антиоксидантну дію. Катіон захищає інсулін та β -клітини від атак вільних радикалів, оскільки він є структурною складовою антиоксидантних ферментів, таких як мідь-цинк-супероксиддисмутаза, та конкурентом окисно-відновних металів, таких як залізо [25, 26]. Іншим механізмом антиоксидантної дії іонів цинку є його здатність стимулювати експресію МТ у тканині підшлункової залози, які, як відомо, акумулюють гідроокисні радикали та можуть потенційно запобігати деструкції бета-клітин [26, 27].

За третім напрямком досліджується роль транспортерів цинку в патогенезі ЦД. Цей напрямок досліджень розпочато в 1995 році роботами Palmeter та Findli [28]. На теперішній час найбільш вивченим із них при ЦД є ZnT8. Цей білок знаходиться в секреторних гранулах β -клітин підшлункової залози та є необхідним для кристалізації інсуліну [29]. Також ZnT8 представлений і в інших органах, зокрема нирках та тестикулах, проте в значно нижчих концентраціях, ніж у підшлунковій залозі [11]. Зростання кількості ZnT8 у β -клітинах підшлункової залози мишей збільшує секре-

цію інсуліну після стимуляції глюкозою, і при пригніченні переносника в них, навпаки, спричиняє зниження вмісту інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою [30]. Експериментальні дослідження показали, що за відсутності ZnT8 у мишей формуються дієтозалежні порушення толерантності до глюкози, інсулінової секреції та маси тіла [31, 32]. Доведено, що аберація переносника, яка є результатом генетичної варіації в SLC30A8, асоціюється з високим ризиком ЦД 2 типу [33]. Окрім цього, автоантитіла до ZnT8 виявляються в 60-80% уперше діагностованих випадків ЦД 1 типу [29].

Певний інтерес представляє переносник ZIP7, який знаходиться в мембрані апарату Гольджі та ендоплазматичного ретикулуму і пов'язаний із протеїнкіназою СК 2 [34]. Проте даних для того, щоб сформулювати конкретну думку щодо його ролі в регуляції секреції інсуліну, ще замало.

Існуюча достатньо велика база експериментальних даних щодо ролі іонів цинку в регуляції вуглеводного обміну дозволила обґрунтувати дослідження ефектів препаратів цинку в людській популяції. Так, у 2007 році було зроблено спробу провести метааналіз застосування катіону у хворих на ЦД [35]. Проте з усіх досліджень лише одне повністю відповідало критеріям доказової медицини, але воно стосувалось пацієнтів із метаболічним синдромом. Аналіз цього дослідження показав, що призначення цинку в дозі 30 мг/добу протягом 4 тижнів жінкам із надмірною вагою тіла достовірно не впливало на стан інсулінорезистентності, антропометричні показники та показники обміну ліпідів [36]. Наступний метааналіз застосування цинку при ЦД був проведений у 2012 році [37]. В аналіз потрапило 25 досліджень, але в 10 з них цинк застосовувався в комплексній терапії з хромом, вітаміном А, мелатоніном та в складі полівітамінних комплексів з іншими мікроелементами. Інтерпретація ефектів цинку за даними цих досліджень, на нашу думку, буде неточною, тому доцільніше розглядати дослідження з монотерапією катіонами цинку.

У відібраних дослідженнях цинк призначали в дозах від 7,5 до 660 мг на день впродовж від 3-х тижнів до 6 місяців. У восьми дослідженнях показано достовірний позитивний вплив додаткового призначення цинку на гіперглікемію натще [38-45], у трьох – на постпрандіальну гіперглікемію [38, 40, 41] та рівні глікозильованого гемоглобіну [38, 43, 44]. Зменшення постпрандіальної глікемії виявлено при застосуванні цинку в дозі 660 мг на

ОГЛЯДИ

добу та тривалості прийому не менше 6 тижнів, а зміна рівня глікозильованого гемоглобіну відбулась на дозах 30, 100, 660 мг на добу і тривалості лікування відповідно 6 місяців, 4 місяці та 6 тижнів. Таким чином, рівні глікемії натще зменшуються незалежно від доз та тривалості лікування цинком, тоді як дані щодо постпрандіальної глікемії окреслені лише однією дозою цинку протягом одного періоду лікування (6 тиж.). На нашу думку, даних для точного визначення впливу цинку на рівні постпрандіальної глікемії ще явно недостатньо. Для глікозильованого гемоглобіну чітко прослідковується залежність «менша доза – триваліше лікування». Проте цього також недостатньо для формування однозначного висновку. Слід додати, що вплив на глікемію показаний і в іншому метааналізі [46], в якому проаналізовано 14 досліджень. У цій роботі виявлено, що рівні глікозильованого гемоглобіну при застосуванні цинку мали лише тенденцію до зменшення.

У чотирьох дослідженнях аналізувались зміни ліпідного профілю у хворих на ЦД [38, 43, 44, 45]. Встановлено достовірний вплив вживання цинку на рівні загального холестерину та ЛПНЩ та недостовірний – на ЛПВЩ та тригліцериди. Зазначені ефекти отримані на різних режимах використання цинку: 660 мг/добу – 6 тижнів, 240 мг/добу – 3 місяці, 100 мг/добу – 4 місяці та 30 мг/добу – 6 місяців. Отже, достатньо інформації для впевненості, що цинк не впливає на рівні ЛПВЩ та тригліцериди.

Низку досліджень було присвячено впливові цинку на інсулінорезистентність [35, 47-50]. Їх результати неоднозначні: підвищення чутливості до інсуліну зареєстровано у двох дослідженнях [48, 50], у трьох інших не виявлено впливу цинку на показники інсулінорезистентності [35, 47, 49]. У цих дослідженнях були задіяні різні етнічні групи пацієнтів (жителів Кореї, Бразилії, Ірану, Іспанії), різні режими дозування та тривалість лікування, тому необхідні подальші дослідження з цього питання.

У поодиноких дослідженнях також показані й інші ефекти цинку: зменшення рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску [38, 43], збільшення рівнів інсулінподібного ростового фактору при його вихідних низьких рівнях [51], зменшення екскреції альбуміну в пацієнтів на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією [43], зменшення показників гомоцистеїнемії та збільшення рівнів вітаміну В₁₂ та фолату при мікроальбумінурії у хворих на ЦД 2 типу [52].

За даними метааналізу [37], застосування

цинку не супроводжується значущими негативними ефектами: повідомлено лише про два випадки легкого абдомінального болю при застосуванні доз 660 мг/добу протягом 12 тижнів, не виявлено впливу малих доз цинку (22-50 мг/добу) на печінкову та ниркову функції при застосуванні 3-4 місяці. В інших дослідженнях показано, що застосування цинку в дозі більше 50 мг/добу протягом 3-х місяців достовірно зменшує рівень ЛПВЩ у здорових волонтерів, не впливаючи на інші показники ліпідного спектру [53]. У літніх пацієнтів цинк у дозі 80 мг/добу призводить до збільшення судинних інцидентів [54], що, можливо, пов'язано з гіперцинкемією, яка є потенційно-вальним фактором тромбогенезу. Призначення цинку здоровим суб'єктам чоловічої статі в дозі 100 мг/добу збільшує ризик раку передміхурової залози [55], а дози більші за 150 мг/добу можуть стати причиною дисфункції імунної системи [56]. Водночас фізіологічні дози цинку (20 мг/добу) при короткотривалому призначенні (2 місяці) мають позитивний вплив на імунний статус літніх пацієнтів із легким дефіцитом цинку [57].

Ці дані свідчать про те, що додавання цинку може позитивно впливати на метаболізм у хворих, але не в здорових людей. Більшість досліджень, які включені в метааналізи оцінки ефективності цинку, були проведені в країнах, що розвиваються, де достатньо широко представлений дефіцит цинку в харчуванні [58]. До речі, саме в таких країнах встановлено експоненціальний ріст захворюваності на ЦД [59]. У 24-річному обсерваційному проспективному дослідженні встановлено, що в здорових осіб, які мають недостатнє надходження з їжею іонізованого цинку, збільшується ризик захворюваності на ЦД 2 типу [60]. В іншому восьмирічному обсерваційному дослідженні встановлено, що знижений рівень цинку є незалежним фактором розвитку смерті від ішемічної хвороби серця (ІХС) та фатального або нефатального інфаркту у хворих на ЦД 2 типу [61].

У хворих без ЦД низький вміст цинку також асоціюється зі збільшенням випадків кардіоваскулярної смертності [62]. Серед населення Північної Індії, де поширені ІХС, ЦД та порушення толерантності до глюкози, велика кількість мешканців вживає їжу, збіднену цинком, а збільшення в харчовому раціоні цинку асоціюється зі зниженням кардіоваскулярної смертності у хворих без діабету [63]. У хворих на ІХС вміст цинку в крові достовірно знижений порівняно зі здоровими суб'єктами [64].

Якщо зважити на те, що атеросклероз утворюється та прогресує завдяки запальним та оксидативним процесам, то дефіцит цинку може прискорювати його формування та розвиток [4]. Механізми захисної дії цинку в патогенезі атеросклерозу до цього часу ще не з'ясовані. Більшість, якщо не всі фактори ризику, асоційовані з атеросклерозом та кардіоваскулярною захворюваністю і смертністю, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією. Більшість цих факторів, включаючи гіперліпідемію, гіпертензію, діабет та паління, пов'язані з гіперпродукцією активних радикалів або посиленням оксидативного стресу [65]. Як відомо, супероксиддисмутаза зменшує свій функціональний потенціал за умов дефіциту цинку [66]. Також цинк захищає сульфгідрильні групи від окислення та пригнічує продукцію реактивних окислів металами змінної валентності, проявляючи мембраностабілізуючу дію [67]. При дефіциті харчового цинку зменшується всмоктування вітаміну Е та його концентрація в плазмі та деяких органах [68]. Як антиоксидант, цинк захищає ендотеліальну функцію. Він може захищати ендотеліальні клітини від опосередкованого фактором некрозу пухлин пошкодження клітин [69]; одним із базових механізмів може бути здатність цинку до пригнічення транскрипції факторів, чутливих до окислювального стресу. Цинк може також частково блокувати гени, що кодуєть прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6 та ІЛ-8. [70]. У клінічних дослідженнях встановлено, що додавання літнім здоровим людям цинку в дозі 45 мг на день впродовж 6 місяців знижує рівень маркерів судинного запалення порівняно з групою плацебо [71]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що за недостатності цинку відбувається порушення функції ендотеліального гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом (PPAR), що пригнічує експресію молекул адгезії [72, 73]. Гострий дефіцит цинку в експерименті знижує зв'язування печінкового PPAR-гамма з ДНК та збільшує рівень маркерів запалення, таких як судинно-клітинна молекула адгезії (VCAM -1) в аорті. Рівень прозапального ІЛ-1 підвищується при дефіциті цинку, сприяючи проліферації непосмугованих м'язів судин (VSMC) [74]. Проліферація VSMC стабілізує атеросклеротичну бляшку [75], а дефіцит цинку сприяє цій проліферації. Тому, з одного боку, це не може мати поганий прогноз, оскільки негативні події пов'язані з нестабільністю бляшки [76]. З іншого боку, дефіцит цинку сприяє кальцифікації

аорти, що асоціюється з негативними наслідками, пов'язаними з дестабілізацією бляшки [77].

Таким чином, цинк є мікроелементом, який не лише широко представлений у людському організмі, але й виконує досить багато різноманітних функцій. Дослідження цих функцій ще не завершене, багато механізмів впливу цинку ще не до кінця зрозумілі або невідомі, але накопичені експериментальні та клінічні дослідження дають змогу розглядати цинк як один із ключових катіонів, який може впливати на виникнення та прогресування найбільш значних неепідемічних захворювань сьогодення, таких як цукровий діабет та ішемічна хвороба серця.

Список використаної літератури

1. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009, 12, N 6, 646-652.
2. Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A. et al. Zinc and human health: an update // *Arch. Toxicol.* 2012, 86, 4, 521-534.
3. Foster M., Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus // *Antioxid. Redox Signal.* 2010, 13, 10, 1549-1573.
4. Little P.J., Bhattacharya R., Moreyra A.E., Korichneva I.L. Zinc and cardiovascular disease // *Nutrition.* 2010, 26, 1050-1057.
5. Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V., Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland // *Adv. Nutr.* 2011, 2, 101-111.
6. Haase H., Rink L. Zinc Signaling. Zinc in Human Health // Amsterdam, Netherlands: IOS Press. 2011. 243 p.
7. Kambe T. An overview of a wide range of functions of ZnT and Zip Zinc transporters in the secretory pathway // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011, 75, N 6, 1036-1043.
8. Maret W. New perspectives of Zinc coordination environments in proteins // *J. Inorganic Biochem.* 2011, 111, 110-116.
9. Beyersmann D., Haase H. Functions of Zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells // *BioMetals.* 2001, 14, N 3-4, 331-341.
10. Scott D.A. Crystalline insulin // *Biochem. J.* 1934, 28, 1592-1602.
11. Chimienti F., Devergnas S., Favier A., Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granule // *Diabetes.* 2004, 53, 2330-2337.
12. Coulston L., Dandona P. Insulin-like effect of Zinc on adipocytes // *Diabetes.* 1980, 29, N 8, 665-667.
13. May J.M., Contoreggi C.S. The mechanism of the insulin-like effects of ionic Zinc // *J. Biol. Chem.* 1982, 257, N 8, 4362-4368.
14. Ezaki O. IIB group metal ions (Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes // *J. Biol. Chem.* 1989, 264, N 27, 16118-16122.
15. Tang X.H., Shay N.F. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes // *J. Nutr.* 2001, 131, N 5, 1414-1420.

ОГЛЯДИ

16. Haase H., Maret W. Fluctuations of cellular, available Zinc modulate insulin signaling via inhibition of protein tyrosine phosphatases // *J. Trace Elements Med. Biol.* 2005, 19, N 1, 37-42.
17. Yamasaki S., Sakata-Sogawa K., Hasegawa A. et al. Zinc is a novel intracellular second messenger // *J. Cell Biol.* 2007, 177, N 4, 637-645.
18. Xue B., Kim Y.-B., Lee A. et al. Protein-tyrosine phosphatase 1B deficiency reduces insulin resistance and the diabetic phenotype in mice with polygenic insulin resistance // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, N 33, 23829-23840.
19. Moniz T., Amorim M.J., Ferreira R. et al. Investigation of the insulin-like properties of Zinc(II) complexes of 3-hydroxy-4-pyridinones: identification of a compound with glucose lowering effect in STZ-induced type I diabetic animals // *J. Inorganic Biochem.* 2011, N 105, 1675-1682.
20. Hwang I., Yoon T., Kim C. Different roles of Zinc plus arachidonic acid on insulin sensitivity between high fructose- and high fat-fed rats // *Life Sci.* 2011, 88 (5-6), 278-284.
21. Albiston A.L., Yeatman H.R., Pham V. et al. Distinct distribution of GLUT4 and insulin regulated aminopeptidase in the mouse kidney // *Regul. Pept.* 2011, 166, 83-89.
22. Keller S.R. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes // *Biol. Pharm. Bull.* 2004, 27, 761-764.
23. Garvey W.T., Maianu L., Zhu J.H. et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 2377-2386.
24. Peppas M., Koliaki C., Nikolopoulos P., Raptis S.A. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, N 13, 527850.
25. Bray T.M., Bettger W.J. The physiological role of zinc as an antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* 1990, 281-291.
26. Bettger W.J. Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidant // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1993, 721-724.
27. Ohly P., Dohle C., Abel J. et al. Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin // *Diabetologia.* 2000, 43, 1020-1030.
28. Palmiter R.D., Findley S.D. Cloning and functional characterization of a mammalian Zinc transporter that confers resistance to Zinc // *EMBO J.* 1995, 14, N 4, 639-649.
29. Lemaire K., Ravier M.A., Schraenen A. et al. Insulin crystallization depends on zinc transporter ZnT8 expression, but is not required for normal glucose homeostasis in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009, 106, 14872-14877.
30. Fu Y., Tian W., Pratt E.B. et al. Down-regulation of ZnT8 expression in INS-1 rat pancreatic beta cells reduces insulin content and glucose-inducible insulin secretion // *PLoS One.* 2009, 4(5), 5679.
31. Hardy A.B., Wijesekara N., Genkin I. et al. Effects of high-fat diet feeding on Znt8-null mice: differences between beta-cell and global knockout of Znt8 // *Am. J. Physiol.* 2012, 302, 1084-1096.
32. Nicolson T.J., Bellomo E.A., Wijesekara N. et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule Zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants // *Diabetes.* 2009, 58(9), 2070-2083.
33. Cauchi S., Del Guerra S., Choquet H. et al. Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets // *Mol. Genet. Metab.* 2010, 100, 77-82.
34. Taylor K.M., Hiscox S., Nicholson R.I. et al. Protein kinase CK2 triggers cytosolic Zinc signaling pathways by phosphorylation of Zinc channel ZIP7 // *Science Signaling.* 2012, 5, article 11.
35. Beletate V., Dib E.I., Atallah A.N. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 1, Art. No.: CD005525. DOI: 10.1002/14651858.CD005525.pub2.
36. Marreiro D.N., Geloneze B., Tambascia M.A. et al. Participation of zinc in insulin resistance // *Arq. Brasil. Endocrinol. metabol.* 2004, 48, N 2, 234-239.
37. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P. et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetol. Metabol. Syndrome.* 2012. 4.13.
38. Afkhami-Ardekani M., Karimi M., Mohammadi S.M., Nourani F. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients // *Pak. J. Nutr.* 2008, N 7, 550-553.
39. Al-Marroof R.A., Al-Sharbatti S.S. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics // *Saudi Med. J.* 2006, N 27, 344-350.
40. Gupta R., Garg V.K., Mathur D.K., Goyal R.K. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy // *J. Ass. Physicians India.* 1998, N 46, 939-942.
41. Hayee M.A., Mohammad Q.D., Haque A. Diabetic neuropathy and zinc therapy // *Bangladesh Med. Res. Coun. Bull.* 2005, 31, 62-67.
42. Hegazi S.M., Ahmed S.S., Mekkawy A.A. et al. Effect of zinc supplementation on serum glucose, insulin, glucagon, glucose-6-phosphatase and mineral levels in diabetics // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 1992, N 12, 209-215.
43. Parham M., Amini M., Aminorroaya A., Heidarian E. Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial // *Rev. Diab. Studies.* 2008, N 5, 102-109.
44. Partida-Hernandez G., Arreola F., Fenton B. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients // *Biomed. Pharmacother.* 2006, N 60, 161-168.
45. Seet R.C.S., Lee C.Y.J., Lim E.C.H. et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels // *Atherosclerosis.* 2011, 219, 231-239.
46. Capdor J., Foster M., Pectocz P. et al. A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013, 27, N 2, 137-142.
47. Gomez-Garcia A., Hernandez-Salazar E., Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males // *Rev. Med. Chil.* 2006, 134, 279-284.
48. Hashemipour M., Kelishadi R., Shapouri J. et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children // *Hormones (Athens).* 2009, N 8, 279-285.
49. Jihye K., Sunju L. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women // *Nutr. Res. Pract.* 2012, N 6(3), 221-225.
50. Marreiro D.N., Geloneze B., Tambascia M.A. et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women // *Biol. Trace Elem. Res.* 2006, 112, 109-118.
51. Blostein-Fujii A., DiSilvestro R.A., Frid D. et al. Short-term zinc supplementation in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Effects on plasma

- 5'-nucleotidase activities, insulin- like growth factor I concentrations, and lipoprotein oxidation rates in vitro // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66, 639-642.
52. Heidarian E., Amini M., Parham M., Aminorroaya A. Effect of zinc supplementation on serum homocysteine in type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Rev. Diab. Studies.* 2009. N 6, 38-44.
53. Foster M., Petocz P., Samman S. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: a metaanalysis of randomised controlled trials // *Atherosclerosis.* 2010, 210, 344-352.
54. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 // *Arch Ophthalmol.* 2001, 119, 1417-1436.
55. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K. et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, 95, 1004-1007.
56. Chandra R.K. Excessive intake of zinc impairs immune responses // *JAMA.* 1984, 252, 1443-1446.
57. Boukaiba N., Flament C., Acher S. et al. A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57, 566-572.
58. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world // *J. Nutr.* 2003, 133, 1485-1489.
59. WHO: Diabetes Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
60. Sun Q., Van Dam R.M., Willet W.C., Hu F.B. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* 2009, 32, 629-634.
61. Soinio M., Marniemi J., Laakso M. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007, 30, 523-528.
62. Reunanen A., Knekt P., Marniemi J. et al. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996, 50, 431-437.
63. Singh R., Niaz M., Rastogi S. et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulinresistance in rural and urban populations of North India // *J. Am. Coll. Nutr.* 1998, 17, 564-570.
64. Chhabra N., Kukreja S., Chhabra S., Ramessur K. Is zinc deficiency an independent risk factor in the causation of ischemic heart disease? A case control prospective study to estimate serum zinc levels in patients of ischemic heart disease // www.webmedcentral.com on 13-09-2012.
65. Cia H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. The role of oxidative stress // *Circ Res.* 2000, 87, 840-844.
66. Sarkar D.P., Ramprasad N. Study of oxidative stress and trace element levels in patients with alcohol and non alcoholic coronary artery disease // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2007, 51, N 2, 141-146.
67. Oteiza P.I., Olin K.L., Fraga C.G., Keen C.L. Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes // *J. Nutr.* 1995, 125, 823-829.
68. Kim E.S., Noh S.K., Koo S.I. Marginal zinc deficiency lowers the lymphatic absorption of α -tocopherol in rats // *J. Nutr.* 1998, 128 (2), 265-270.
69. Hennig B., Wang Y., Ramasamy S., McClain C.J. Zinc protects against tumor necrosis factor-induced disruption of porcine endothelial cell monolayer integrity // *J. Nutr.* 1993, 123, 1003-1009.
70. Connell P., Young Valerie M., Toborek M. et al. Zinc attenuates tumor necrosis factor mediated activation of transcription factors in endothelial cells // *J. Am. Coll. Nutr.* 1997, 16, 411-417.
71. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W. et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 91, 1634-1641.
72. Reiterer G., Toborek M., Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells // *J. Nutr.* 2004, 134, 1711-1715.
73. Shen H., Oesterling E., Stromberg A. et al. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signalling // *J. Am. Coll. Nutr.* 2008, 27, 577-587.
74. Beattie J.H., Gordon M.-J., Duthie S.J., McNeil C.J. Suboptimal dietary zinc intake promotes vascular inflammation and atherogenesis in a mouse model of atherosclerosis // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1097-1105.
75. Weissberg P.L., Clesham G.J., Bennett M.R. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? // *Lancet.* 1996, 347, 305-307.
76. Finn A.V., Nakano M., Narula J. et al. Concept of vulnerable/unstable plaque // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1282-1292.
77. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009, 6, 681-688.

(Надійшла до редакції 9.09.2013)

Цинк: клинко-біохімічні паралелі (обзор літератури)

Н.В. Алтунина, А.Н. Бондарчук

Национальний медичинський університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. В статтю представлено обзор літературних даних про метаболізм цинку в організмі людини та його ролі в розвитку сахарного діабету та ішемічної хвороби серця. Проаналізовано досвід клінічного застосування препаратів цинку.

Ключові слова: цинк, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

Zinc: clinical-biochemical parallel (review of literature)

N.V. Altunina, A.N. Bondarchuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In this article it is represented the literature review on the zinc metabolism in the humans and its role in the development of diabetes mellitus and coronary heart disease. The practice of clinical use of zinc has been analysed.

Keywords: zinc, diabetes mellitus, coronary heart disease.