



DOI 10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083

РОЛЬ ЦИНКУ В МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЖИВИХ ОРГАНІЗМІВ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Фартушок Надія Володимирівна 

канд.хім.наук, доцент кафедри фізико-хімічних дисциплін
Львівський медичний інститут, Україна

Фартушок Тетяна Володимирівна 

канд.мед.наук, доцент кафедри акушерства та гінекології
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Федевич Юрій Миронович 

канд.біол.наук, доцент кафедри біологічної хімії
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Бучковська Анна Юріївна 

канд.мед.наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Анотація. У статті представлено огляд літературних даних щодо метаболізму цинку в організмі людини. Цинк – один із найважливіших мікроелементів, бере участь у численних аспектах клітинного обміну. Необхідний для каталітичної активності ферментів та відіграє роль у забезпеченні імунної функції організму, синтезі білків, синтезі ДНК і клітинному поділі, загоєнні ран, тощо. Цинк також забезпечує нормальний ріст і розвиток організму під час вагітності, дитинства та підліткового віку. Метаболізм цинку тісно пов'язаний з обміном інших хімічних елементів.

Ключові слова: цинк, метаболізм, порушення, імунна система.

Вступ

У ході еволюції безперервно зростає роль живих організмів, які мають здатність у багато разів концентрувати хімічні елементи, що розсіяні в навколишньому середовищі. Цю унікальну властивість В. Вернадський назвав концентраційною. Так, наприклад, у морських тварин концентрація кремнію у 10^3 - 10^5 , фосфору в 10^5 разів більша, ніж у морській воді. Можуть концентруватися й метали, вміст яких у рослинах у десятки або сотні разів більший, ніж у навколишньому середовищі.

В. Вернадський вважав, що елементарний склад організмів тісно пов'язаний з хімічним складом земної кори. У подальшому цей напрям наукових досліджень був продовжений і розвинений школами біомедичного напрямку [1, 2].

Мета – провести огляд наукової літератури і узагальнити результати досліджень, присвячених біологічній ролі, метаболізму цинку в організмі та розвитку захворювань при його нестачі.

Матеріал та методи. Пошук наукової інформації щодо біологічної ролі, метаболізму цинку в організмі та розвитку захворювань при його нестачі проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати. Однією з мало вивчених тем у біохімії та патобіохімії є мікроелементози. У зв'язку з цим актуальними є дослідження, спрямовані на вивчення особливостей обміну різних біогенних елементів та порушень метаболізму, що виникають при їх дефіциті.

Одним з найважливіших біогенних елементів є цинк. Проте особливості його обміну і патогенез захворювань, викликаних дефіцитом чи надлишком цинку, недостатньо вивчений. Висока біологічна активність мікроелементу та перспективність застосування його в лікувальній практиці для нормалізації обміну речовин визначають необхідність узагальнення наявних літературних даних про обмін цього мікроелемента в організмі, це завдання і ставили перед собою автори.

Цинк посідає друге місце після заліза за поширенням в організмі людини. Його біологічна роль реалізується шляхом участі в синтезі РНК та білка, гальмуванні вільно-радикального окиснення, посиленні процесів поділу і диференціювання клітин і репарації тканин. Крім того, цинк бере участь у формуванні багатьох ланок імунної відповіді та здійснює імуномодулюючий вплив (знижує інтенсивність алергічних проявів).

Цинк входить до складу інсуліну, цинкзалежними є адренкортикотропний, соматотропний і гонадотропний гормони. Цей елемент бере участь у гемопоезі – описані цинкзалежні анемії [3].

Властивість цинку брати участь у процесах лігандоутворення з органічними молекулами пояснює надзвичайно широкий спектр його наявності у різних біологічних системах. Це супроводжується і відносною безпекою цього елемента, особливо відсутністю оксидантних властивостей (на відміну від заліза, срібла та міді), що покращує транспорт і метаболізм цинку в організмі та швидке біологічне засвоєння його клітинами.

Цинк є незамінним для генної експресії і метаболізму нуклеїнових кислот, всіх процесів росту та диференціації клітин. Цинк також є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів, входить до складу понад 200 ензиматичних систем, які регулюють основні процеси обміну речовин [4]. Даний біометал 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 [5]. Оскільки цинк має важливе значення для росту і диференціації клітин, то даний мікроелемент

відіграє особливу роль в різні періоди людського життя, а саме в ранньому дитинстві і в період статевого розвитку [6].

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 до усіх процесів, включаючи секрецію глюкагону, регулює активність травних ферментів, секрецію і активність інсуліну. Відкриття D.A. Scott 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 бета-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 йонами цинку, а потім комбінуються ще з одним димером інсуліну, набуваючи цинквмістну гексамеричну форму [7].

Проте це не єдиний механізм взаємодії інсуліну та цинку. Ще у 1980 році R. Caulston та S. Dandona встановили, що цинк має стимулюючий вплив на ліпогенез в адипоцитах щурів. Ці дані підтвердили, 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 [9], була доведена роль цинку в стимуляції транспорту глюкози, її окисненні [8].

Досліди P. Ezaki 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 [10] 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 [10]. Встановлено, що 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 малу масу тіла і підвищену чутливість до інсуліну [11].

Низкою дослідників вивчалось питання інсулін-міметичної дії йонів цинку на метаболізм глюкози та ліпідів [11, 12]. Результати 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 [12].

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 [10].

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 зовнішньо клітинні сигнал-регулюючі кінази 1 та 2, c-Jun N-термінальну кіназу та p38, а також підвищує синтез глікогену через пригнічення глікогенсинтази кінази-3 [13]. Окрім цього, інсулінчутлива амінопептидаза є цинкзалежним ферментом, функція якого ще докінця не з'ясована. Цей фермент та GLUT-4 знаходяться поряд та переміщуються на клітинну мембрану у відповідь на інсулін [10, 12]. Подібно до GLUT-4 [14], фермент знаходиться на поверхні м'язових клітин та адипоцитів. У хворих на цукровий діабет II типу відмічається зниження активності амінопептидази за рахунок порушення транслокації ферменту до цитоплазматичної мембрани [15, 16].

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 [15, 17].

Біологічна активність цинку зв'язана з білками – ферментами, в першу чергу, це карбоангідраза, карбоксипептидаза, лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа, РНК- і ДНК-полімерази і тому виключення цинку з дієти гальмує розвиток і ріст пухлинної тканини експериментальних тварин [18].

На сьогодні встановлено, що майже 90 % загальної кількості цинку міститься у м'язах та кістках [19, 21]. Проникність клітинних мембран також пов'язана з наявністю цинку [19, 20]. Цинк необхідний для синтезу білків, у тому числі колагену при формуванні кісток. Порушення остеогенезу при дефіциті цинку описані у плодів щурів та домашньої птиці. У телят при експериментальній недостатності цинку виявляють ригідність, набряк суглобів та кульгавість, які легко усуваються додатковим введенням препаратів цинку

При дефіциті цинку пригнічується сперматогенез та розвиток первинних та вторинних статевих ознак у самців, всіх етапів статевого циклу в самок — до пологів, а також лактації. Значна кількість цього мікроелементу знаходиться в передміхуровій залозі та еякуляті. Дефіцит цинку веде до уповільненого розвитку сім'яників, їх придатків, передміхурової залози та гіпофізу, а також атрофії сперматогенного епітелію сім'яників [23]. Цинк зменшує розміри передміхурової залози і полегшує перебіг доброякісної гіперплазії органа [23, 24]. Цинк і синтез тестостерону тісно пов'язані, але природа цього взаємозв'язку до цього часу не з'ясована [24, 25].

Недостатність цинку в організмі вагітних є фактором ризику, що призводить до патології вагітності, народження недоношених дітей з малою масою тіла та вадами розвитку [26, 27]. В антенатальний період цинк надходить в організм плода трансплацентарно [26].

Цинк дефіцитні стани можуть стати причиною передчасних пологів, синдрому затримки розвитку плода, формування вад розвитку будь-якого органа або системи, особливо легенів і центральної нервової системи [10, 25, 27]. У 13–18 % вагітних із дефіцитом цинку відмічають вади розвитку дитини

(гідроцефалія, синдактилія, дефекти формування нервової трубки, діафрагмальні грижі, вади розвитку серця) [11, 28, 29]. Надлишок цинку проявляється ембріоцидною дією і перинатальною смертністю [29].

У III триместрі вагітності рівень цинку в організмі різко знижується. Відповідно, потреба в споживанні цинку в цей період вагітності значно зростає, що вкрай необхідно для нормального розвитку плода [12, 26, 27].

Одним з найбільш важливих є вплив цинку на імунітет людини. Цинк впливає на шкірний захисний бар'єр, регулює функцію лімфоцитів. Результати досліджень дії цинку підтвердили, що саме він чинить найбільш специфічний і вагомий вплив на стан імунної системи.

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 концентрації цинку блокують апоптоз, запобігаючи активації ендонуклеази, що бере участь у фрагментації ДНК [31-33].

Дефіцит цинку призводить до інгібування Th1-відповіді імунної системи за рахунок зниження продукції інтерферону- γ , TNF- α , IL-2, при збереженні синтезу IL-4, IL-6 та IL-10 мононуклеальними клітинами [34, 35].

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. Цинк пригнічує реплікацію коронавірусу в клітині [36-41].

У дітей із дефіцитом цього мікроелементу після народження виявляється гіпогамма-глобулінемія, порушується робота гуморальної ланки імунітету, а також контроль за вивільненням гістаміну базофілами і мастоцитами. Відновлення концентрації цинку знижує частоту респіраторних та кишкових інфекційних захворювань у дітей [42]. 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 [31].

Цинк є одним із ключових мікроелементів для розвитку й функціонування клітинного опосередкованого природженого імунітету, нейтрофілів і НК-клітин. Дефіцит цинку, а також вітамінів А, С, групи В призводить до значного порушення процесів клітинного імунітету. Зменшується кількість Т-лімфоцитів, порушується мітогенний- та антигеніндукований синтез ДНК, знижується співвідношення Т-/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 [33].

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 α -інтерферон [19, 31].

Узагальнюючи вплив цинку на імунну систему, слід підкреслити, що цинк відіграє важливу роль у її функціонуванні:

- 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 γ -інтерферону, тому за відсутності цинку відмічають значне зниження активності даного цитокіну;
- у структурі інтерлейкіну-2 виявлено цинкзалежну ділянку, тому в разі дефіциту мікроелементу продукція і цього цитокіну знижується;
- дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимус, лімфовузли, селезінка, мигдалини), загального вмісту лейкоцитів, відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів, їх функціональною недостатністю [32].

Збільшення кількості цинку у моноцитах захищає організм від окиснювального стресу. Дослідження показали, що цинк блокує синтез прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін- 1β [20].

Результати експериментів, проведених дослідником Б. Корантом, свідчили про здатність цинку до інгібування процесу реплікації вірусів. Стосовно риновірусів цинк є блокатором процесу поліпептидного розщеплення. Застосування цинку в будь-якій фазі вірусної реплікації негайно припиняє формування нового вірусу. Інші метали також були досліджувалися на антивірусну активність, але лише цинк у нетоксичних концентраціях проявляв пряму антивірусну дію [34]. Цинк є інгібітором вірусної продукції і блокатором протеїнового розщеплення прекурсорів риновірусів, ентеровірусів і кардіовірусів [21].

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 [14].

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 [23]. Цинк зменшує розміри передміхурової залози і полегшує симптоми доброякісної гіперплазії органу. 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 [27, 28].

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 [27].

Істотна роль мікроелементу в регуляції процесів апоптозу — запрограмованої загибелі клітин. Апоптоз потенціюється дефіцитом цинку [4]. З одного боку, цинк при надмірному вмісті може викликати загибель клітин шляхом апоптозу або некрозу [4] проте в багатьох випадках є фізіологічним супресором апоптозу.

Існують два основні антиапоптотичні механізми дії цинку: безпосередній вплив на регулятори апоптозу, особливо на ферменти родини каспаз, що може призводити до попередження окисного ураження, та вплив на ураження, викликане токсинами, тим самим — пригнічення активності каспази, активації підготовки та апоптозу. Зниження рівня внутрішньоклітинного цинку призводить до запуску даного процесу [4]. При цинкдефіцитних станах частота апоптозу клітин значно підвищується в тканинах, в тому числі в епітелії шлунково-кишкового тракту та у пігментному епітелії сітчастої оболонки ока, в шкірі, лімфоцитах, тимусі, яєчках, ацинарних клітинах підшлункової залози та у нейроепітелії [4].

Результатом вивільнення гістаміну, гепарину, повільно реагуючої субстанції та кінінів із гранулоцитів є алергічна реакція. В гранулах базофільних гранулоцитів і мастоцитів знаходиться цинк [19], йони якого стабілізують клітинні мембрани і попереджують дегрануляцію мастоцитів за рахунок утворення меркаптидів з тіоловими групами протеїнів плазматичних мембран та інгібування ферментів аденозинтрифосфатази і фосфоліпази A₂, що контролюються цинком [5].

Наявність цинку в структурі ядерних рецепторів дозволяє їм зв'язуватися з ДНК і діяти як фактори транскрипції для регулювання експресії генів. Ці рецептори також беруть участь у взаємодії білків з іншими білками, рибонуклеотидами та ліпідами.

У клініці дефіцит цинку в новонароджених проявляється ентеропатичним акродерматитом, який виникає внаслідок порушення всмоктування цинку в кишечнику. Так, як цинк входить до алкогольдегідрогенази (містить чотири атоми), цьому металу належить важлива роль у алкогольній інтоксикації, дефіцит цинку підвищує схильність до алкоголізму [42]. Особливу роль відіграє цинк і в розвитку хвороби Альцгеймера, симптомами якої є втрата пам'яті і здатності до розпізнавання, погана концентрація уваги [24].

Відомо такі патології при нестачі цинку:

1) хвороба Прасада – характеризується затримкою росту у дітей (карликовість), відставання статевого розвитку, потовщення шкіри, втрата свідомості, зниження апетиту, збільшення маси печінки та селезінки.

2) запалення шкіри кінцівок (дерматит) та слизових оболонок порожнини рота, нігтьового ложа, облісіння тощо. При нестачі цинку погано загоюються рани, відбуваються психоемоційні розлади (апатія, депресія) у інших осіб навпаки, підвищена збудливість, емоційне напруження, тремтіння кінцівок, порушення координації рухів.

Надлишок цинку призводить до дефіциту заліза і міді, гіперхолестеринемія, гіперурикемії, потенціює канцерогенез. При значному передозуванні цинку є небезпека отруєння (проявляє токсичні властивості в дозі 150—600 мг).

Висновки

Цинк відіграє значну роль у біохімічних та фізіологічних процесах організму людини, проявляючи антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, антимікробну, гемопоетичну, сперматогенну, функції.

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

Проведені дослідження свідчать, що для корекції метаболічних порушень при різних патологічних станах необхідно встановити рівень даного мікроелементу в організмі пацієнта і лише потім застосовувати лікувальні дози.

Список використаних джерел:

- [1] Алтуніна Н.В., Бондарчук О.М. (2013). Цинк: клініко-біохімічні паралелі (огляд літератури). *Endokrynologia*, 18, 4: 71-77.
- [2] Buchkovska A. (2020). Human health and factors that affect the body as a whole. Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини, 6: 89-94.
- [3] Волосянко Р.П. (1972). Обмен микроэлементов при заболеваниях крови у детей. *Автореферат доктор. дисс.*, Киев.
- [4] Prasad, A.S. (2008). Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. *Molecular Medicine*, 14 (5–6), 353–357. <https://doi.org/10.2119/2008-00033.prasad>.
- [5] Andreini, C., & Bertini, I. (2012). A bioinformatics view of zinc enzymes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 111, 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020>.
- [6] Завийський Ю.М. (1986). Об участии металлокофакторов и металлокоферментов в аллергических реакциях немедленного типа. *Автореферат доктор. дисс.*, Киев.
- [7] Pompano LM, Boy E. (2021). Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*; 12:141-60. DOI: 10.1093/advances/nmaa 087.
- [8] Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Khodadost M, et al. (2020). Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 30:1260-71. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.03.021.
- [9] Fernandez-Cao JC, Warthon-Medina M, V HM, Arijia V, Doepking C, Serra-Majem L, et al. (2019). Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* ;11. DOI:10.3390/nu11051027.
- [10] Fartushok T.V., Semenyna H.B., Starykovich A.V. (2021). Influence of leptin on the development and progression of obesity and concomitant diseases. *Modern aspects of modernization of science in Ukraine: status, problems, development trends*; 102_105.
- [11] Markin L.B., Korutko O.O., Fartushok T.V., Fartushok N.V., Fedevych Yu.M., Dzhallilova E.A., Zhykovskiy V.S. (2023). Association of polycystic ovary syndrome with multiple health factors and adverse pregnancy outcomes. *International Journal of Endocrinology*, 19 (2), 137_142. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1259>.
- [12] Smiiianov V.A., Markin L.B., Fartushok T.V., Slavitych S.R. (2023). Effectiveness of the Magnesium application in obstetrical practice. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*, VOLUME LXXVI, ISSUE 5 PART I, 920_927. DOI: 10.36740/WLek202305105.
- [13] Razzaque, M. S. (2020). COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 251(3), 175–181. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.175>.

- [14] Overbeck, S., Rink, L., & Haase, H. (2008). Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, 56(1), 15–30. <https://doi.org/10.1007/s00005-008-0003-8>.
- [15] Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. (2017). The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*; 25:512-20. DOI: 10.1111/wrr.12537.
- [16] Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. (2020). Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*;7:Cd011378. DOI: 10.1002/14651858.CD011378.pub2.
- [17] Khan, N. A., Singla, M., Samal, S., Lodha, R., & Medigeshi, G. R. (2020). Respiratory syncytial Virus-Induced oxidative stress leads to an increase in labile zinc pools in lung epithelial cells. *mSphere*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/msphere.00447-20>
- [18] Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. (2019). Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms. *Nutrients*. 2019; 11(10):2273. DOI:10.3390/nu11102273.
- [19] Gao H, Dai W, Zhao L, Min J, Wang F. (2018). The Role of Zinc and Zinc Homeostasis in Macrophage Function. *J Immunol Res.*; 2018:6872621. DOI:10.1155/2018/6872621.
- [20] Lambert, S. A., Jolma, A., Campitelli, L. F., Das, P. K., Yin, Y., Albu, M., Rothenberg, M. E., Taipale, J., Hughes, T. R., & Weirauch, M. T. (2018). The human transcription factors. *Cell*, 172(4),650–665. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.029>.
- [21] Ishida, T. (2019). Review on The Role of Zn²⁺ Ions in Viral Pathogenesis and the Effect of Zn²⁺ Ions for Host Cell-Virus Growth Inhibition. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 2(1), 28–37. <https://doi.org/10.34297/ajbsr.2019.02.000566>.
- [22] Hennigar SR, Lieberman HR, Fulgoni VL, 3rd, McClung JP. (2018). Serum Zinc Concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental zinc. *J Nutr*; 148:1341-51. DOI:10.1093/jn/nxy105.
- [23] Nchioua, R., Kmieć, D., Müller, J. A., Conzelmann, C., Groß, R., Swanson, C. M., Neil, S. J. D., Stenger, S., Sauter, D., Münch, J., Sparrer, K. M. J., & Kirchhoff, F. (2020). SARS-CoV-2 Is Restricted by Zinc Finger Antiviral Protein despite Preadaptation to the Low-CpG Environment in Humans. *MBio*, 11(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.01930-20>.
- [24] Overbeck, S., Rink, L., & Haase, H. (2008). Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, 56(1), 15–30. <https://doi.org/10.1007/s00005-008-0003-8>.
- [25] Li X, Zhao J. (2021). The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* ; 34:2140-5. DOI: 10.1080/14767058.2019.1659769.
- [26] Goldenberg R.L., Tamura T. (1996). Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA*, 275(14): 1127–1128. doi:10.1001/jama.1996.03530380069034.
- [27] Poujois A, Djebrani-Oussedik N, Ory-Magne F, Woimant F. (2018). Neurological presentations revealing acquired copper deficiency: diagnosis features, aetiologies and evolution in seven patients. *Intern Med J*; 48:535-40.
- [28] Sakulchit T, Goldman RD. (2017). Zinc supplementation for pediatric pneumonia. *Can Fam Physician* ; 63:763-5. PMID: 29025801.
- [29] Alpert, P. T. (2017). The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Management & Practice*, 29(3), 199–202. <https://doi.org/10.1177/108482231771330030>.
- [30] Hadadi A, Ostovar A, Edalat Noor B, Rasoolinejad M, Haji Abdolbaghi M, Yousefi S, et al. (2020). The effect of selenium and zinc on CD4(+) count and opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a randomized double blind trial. *Acta Clin Belg*; 75:170-6. DOI: 10.1080/17843286.2019.1590023.

- [31] Lin, R., Huang, C., Liu, P., Lin, I., Huang, Y., Chen, A., Chiu, H., Shih, S., Lin, L., Lien, S., Yen, L., & Liao, C. (2020). Zinc finger protein ZFP36L1 inhibits influenza A virus through translational repression by targeting HA, M and NS RNA transcripts. *Nucleic Acids Research*, 48(13):7371-7384 <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa458>.
- [32] Velthuis, A. J. T., Van Den Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & Van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLOS Pathogens*, 6(11), e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.
- [33] Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.
- [34] Reider CA, Chung RY, Devarshi PP, Grant RW, Hazels Mitmesser S. (2020). Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005-2016 NHANES. *Nutrients*; 12(6):1735. doi:10.3390/nu12061735
- [35] Roy A., Sarkar B. K., Çelik Ç., Ghosh A., Basu U., Jana M., Jana A., Gençay A., Sezgin G. C., Ildiz N., Dam P., Mandal A. K. & Ochoy I. (2020). Can concomitant use of zinc and curcumin with other immunity-boosting nutraceuticals be the arsenal against COVID-19? *Phytotherapy Research*, 34(10), 2425-2428. <https://doi.org/10.1002/ptr.6766>.
- [36] Razzaque, M. S. (2020). COVID-19 pandemic: Can maintaining optimal zinc balance enhance host resistance? *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 251(3), 175-181. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.175>.
- [37] Rossi, R., Chen, J., & Caplin, M. (2022). The role of Diet and Supplements in the prevention and progression of COVID-19: Current knowledge and open issues. *Journal of Food Science and Nutrition*, 27(2), 137-149. <https://doi.org/10.3746/pnf.2022.27.2.137>.
- [38] Yao, J. S., Paguio, J. A., Dee, E. C., Tan, H. C., Moulick, A., Milazzo, C., Jurado, J., Della Penna, N., & Celi, L. A. (2021). The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19. *Chest*, 159(1), 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>.
- [39] Jothimani, D., Kailasam, E., Danielraj, S., Nallathambi, B., Hemalatha, R., Sekar, P., Manoharan, S., Ramani, V., Narasimhan, G., Kaliamoorthy, I., & Rela, M. (2020). COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>.
- [40] Heller, R. A., Sun, Q., Hackler, J., Seelig, J., Seibert, L., Cherkezov, A., Minich, W. B., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Ranjbar, A., Moghaddam, A., & Schomburg, L. (2021). Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biology*, 38: 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>.
- [41] Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. (2020). Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Clin Pract*;35:315-22. DOI:10.1002/ncp.10373.
- [42] McClain C, Vatsalya V, Cave M. (2017). Role of zinc in the development/progression of alcoholic liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* ;15:285-95. doi: 10.1007/s11938-017-0132-4.