

УДК 612.014.463:546.47

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ЦИНКА  
У МЛЕКОПИТАЮЩИХ***В. М. Шейбак***Гродненский государственный медицинский университет**

Представлен обзор данных литературных источников и собственных исследований о биологическом значении и регуляции гомеостаза цинка в организме животных и человека.

Ключевые слова: цинк, млекопитающие, гомеостаз.

**THE BIOLOGICAL SIGNIFICANCE  
AND HOMEOSTATIC REGULATION OF ZINC IN MAMMALS***V. M. Sheibak***Grodno State Medical University**

The article presents a review of literature works and personal studies on the biological significance and homeostatic regulation of zinc in animals and humans.

Key words: zinc, mammals, homeostasis.

Цинк — второй по распространенности микроэлемент в организме человека после железа. Он является компонентом более чем 2700 ферментов, включая гидролазы, трансферазы, оксидоредуктазы, лигазы, изомеразы и лиазы [1]. Приблизительно в 70 % этих ферментов цинк выполняет каталитическую функцию. Помимо этого он входит в структуру белков, действует как субстрат, или как регулятор ферментативной активности [2]. Такое большое число ферментов объясняет необходимость цинка для синтеза ДНК, РНК, белков и липидов. Он необходим для стабилизации генома [2]. Одновременно антиоксидантные свойства цинка реализуются при репарации ДНК после ее повреждения, в синтезе биологически активных молекул (например, метионина), который необходим для метилирования ДНК [2]. Цинк может участвовать в нейротрансмиссии [3], он накапливается и высвобождается из везикул, локализованных на синаптических окончаниях глутаматергических нейронов.

Пациенты с мальнутрицией, алкоголизмом, воспалительными заболеваниями кишечника и синдромами мальабсорбции имеют повышенный риск развития недостаточности цинка. Симптомы дефицита цинка являются неспецифическими, включают задержку роста, диарею, алопецию, глоссит, дистрофию, снижение иммунитета и гипогонадизм у мужчин. В развивающихся странах добавки цинка эффективно предупреждают инфекции верхних дыхательных путей, диарею, а также используются как вспомогательное средство для лечения диареи и недостаточности питания у детей [4]. В используемых в настоящее время цинк-содержащих ле-

карственных препаратах обычно содержится 7–80 мг элементарного цинка в форме диоксида или солей — ацетата, глюкуроната или сульфата. Мультивитамины, которые ежедневно или периодически используют 62 % взрослого населения, содержат 7,5–15 мг элементарного цинка [5].

Абсорбция цинка во многом определяется присутствием или отсутствием соединений, влияющих на биодоступность этого микроэлемента. Некоторые соединения образуют крупные, нерастворимые комплексы с цинком и, таким образом, ингибируют его всасывание. Другие, напротив, формируя растворимые соли, повышают всасывание цинка. На абсорбцию влияет и конкуренция за места связывания с другими микроэлементами. Мясо, печень, яйца, морская рыба и морепродукты являются наиболее доступными источниками цинка, поскольку практически не содержат соединений, ингибирующих абсорбцию катионов цинка. Напротив, в них содержатся большие количества аминокислот, которые улучшают всасывание этого микроэлемента [4, 6, 7].

Тонкий кишечник является основным органом абсорбции и одновременно экскреции цинка. На него приходится 90–95 % от общего количества цинка, выводимого из организма. Однако основным регуляторным механизмом в гомеостазе обмена цинка является его всасывание. Абсорбция цинка происходит в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от состава пищи, содержания в ней белка, а также от состояния мукозного слоя тонкой кишки [7, 8].

Концентрация цинка в плазме составляет около 15 мкмоль/л. Повышенные концентрации  $Zn^{2+}$  у рабочих, контактирующих с парами

ZnO, предполагают возможность адсорбции ZnO легкими, но нельзя исключить и некоторое всасывание частиц цинка в желудочно-кишечном тракте. Используя  $^{65}\text{Zn}$  показано, что всасывается, в среднем,  $\cong 20\text{--}40\%$  поступающего с пищей  $\text{Zn}^{2+}$ . Наличие в пищевых продуктах следов других металлов (Cd, Cu, Hg) и фосфатов снижает всасывание  $\text{Zn}^{2+}$ . Подобно другим катионам металлов  $\text{Zn}^{2+}$  индуцирует выработку металл-связывающего белка металлотронеина. Этот белок связывает  $\text{Zn}^{2+}$  в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта. Экскреция подобного комплекса белка и  $\text{Zn}^{2+}$  вместе с эпителиоцитами кишечника способствует предотвращению всасывания чрезмерного количества этого микроэлемента. Данные по всасыванию цинка через кожу ограничены. Некоторое всасывание  $\text{Zn}^{2+}$  через поврежденную кожу возможно у больных, применяющих для лечения мази или спреи, содержащие цинк [4].

$\text{Zn}^{2+}$  присутствует во всех тканях и жидкостях организма, однако в нем не накапливается. Мышцы и кости содержат, соответственно,  $\cong 63$  и  $\cong 28\%$  от общего количества цинка в организме. В организме взрослых общее содержание микроэлемента составляет  $\cong 1,4\text{--}2,3$  г. Предстательная железа содержит сравнительно высокие концентрации  $\text{Zn}^{2+}$ , вероятно, из-за наличия в ней Zn-содержащего фермента кислотной фосфатазы. В плазме  $\cong 2/3$   $\text{Zn}^{2+}$  связывается с альбумином, а остальное количество — главным образом с глобулинами [4, 6, 7].

Выведение цинка из организма осуществляется преимущественно с фекалиями — 90%, остальное количество — с мочой и потом (до 2–10%). В фекалиях в основном содержится неабсорбированный цинк и небольшое количество эндогенного цинка, причем количество последнего отражает уровень поступления этого микроэлемента с пищей и играет важную роль в его гомеостазе [4, 6].

Судя по элиминации энтерально вводимого радиоактивного  $\text{Zn}^{2+}$ , средняя дневная элиминация цинка составляет  $\cong 1\%$  от его абсорбируемой дозы. По мере роста потребления цинка увеличивается и его фекальная экскреция. После парентерального введения  $\text{Zn}^{2+}$  срок его полуоборота в организме млекопитающих колеблется от 100 до 500 дней. При стрессе экскреция цинка может увеличиваться в 2,5–3 раза. В условиях повышенной температуры окружающей среды могут наблюдаться значительные потери цинка с потом — 1 мг/л. Заметный вклад в выведение цинка из организма (до 1,5 мг/сут) может оказывать и поджелудочная железа, секреторная в двенадцатиперстную кишку необходимые для пищеварения ферменты, многие из которых в качестве кофактора содержат катионы цинка [6, 7].

Экскреция цинка происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, однако наиболее интенсивно (80%) в тонкой кишке. В тонкой кишке и особенно в клетках Панета сосредоточен и наиболее развит регуляторный аппарат поглощения и выведения цинка, активность которого регулируется вегетативной нервной системой [4].

Обычно около 6–9 мкмоль (400–600 мкг) цинка экскретируется ежедневно с мочой. До 95% цинка из ультрафильтрата реабсорбируется обратно в почечных канальцах. Количество выводимого с мочой  $\text{Zn}^{2+}$  коррелирует со скоростью продукции мочи (или объемом мочи). Катаболические состояния характеризуются заметным увеличением потерь цинка [6].

Потери вследствие десквамации эпителия кожи, роста волос, выделения пота составляют до 15 мкмоль (1 мг) микроэлемента ежедневно. Кроме того, цинк теряется с семенной жидкостью и при менструальных кровотечениях. Эякулят содержит до 15 мкмоль (1 мг)  $\text{Zn}^{2+}$ . Общие потери за менструальный период оцениваются в 1,5–8,0 мкмоль (0,1–0,5 мг) [4].

Балансовые исследования показывают, что в нормальных условиях количество выводимого и потребляемого человеком цинка практически равно. Положительный баланс характерен для детей, что связано с процессами роста и полового созревания. При получении детьми дошкольного возраста 4–6 мг цинка в день выведение его с мочой составляет 0,04–6% дозы, с калом — 42–164%. При поступлении в организм ребенка 0,3 мг цинка/кг массы там задерживается 0,135 мг. Отрицательный баланс отмечается при дефиците цинка в рационе или на фоне патологических состояний организма [4].

Биологические и токсические эффекты цинка являются результатом его участия в физиологических процессах, а также следствием биохимических превращений активных цинк-содержащих соединений [9, 10, 11]. В кинетических исследованиях, посвященных метаболизму данного микроэлемента, выделяют два компонента: активный компонент T1 (отражает относительно быструю элиминацию  $^{65}\text{Zn}$  в основном с мочой и фекалиями) и более медленный компонент — T2 (отражает оборот  $^{65}\text{Zn}$ , включаемого в ткани и связанного с некоторыми белками). После введения в организм  $^{65}\text{Zn}$  распределяется между этими двумя кинетическими пулами, которые, в свою очередь, включают первоначальный плазменный пул и медленно обмениваемый печеночный пул. Большая часть цинка в клетках находится в связанной форме и соединена с ферментами или иными белками, которые выполняют самые разные функции и только небольшая часть цинка находится в свободной форме катионов  $\text{Zn}^{2+}$  [4].

Исследования, проведенные на экспериментальных животных и добровольцах, показали, что общее содержание цинка в организме длительное время сохраняется постоянным даже при широком количественном диапазоне колебаний его поступления с пищей. Абсорбция и эндогенная экскреция являются основными способами поддержания гомеостаза цинка. Тем не менее гомеостаз этого микроэлемента нарушается при некоторых заболеваниях или физиологических дисфункциях. Динамический баланс между двумя пулами также может быть нарушен в результате системного перераспределения, накопления в тканях, мобилизации цинка [4].

Несмотря на общность химической структуры многих функционально различающихся цинк-содержащих белков, токсикологические последствия металл-белкового взаимодействия неизвестны. Ни один из множества физиологически важных цинк-фингерных белков сам по себе не проявляет токсических свойств [12]. Более того, болезни накопления в отношении цинка, сравнимые с теми, что имеют место при болезни Вильсона (накопление меди) или при гемохроматозе (накопление железа), неизвестны. Фактически, гомеостатические механизмы, регулирующие абсорбцию цинка и его ретенцию, действуют с такой оперативностью, что перегрузка организма цинком при его поступлении в физиологических дозах чрезвычайно маловероятна [7].

Печень обладает максимальным средством к цинку, что доказывается повышенным потреблением  $^{65}\text{Zn}$  по сравнению с другими органами [13]. Цинк накапливается в печени сразу после абсорбции в кишечнике и затем распределяется по другим органам через кровь [14]. При этом физиологические состояния или патологические процессы могут оказывать модулирующее действие. Так, повышение потребления  $^{65}\text{Zn}$  печенью наблюдается при сахарном диабете [15]. Цинк необходим, в частности, для стимуляции синтеза печенью различных ферментов или белков типа металлотионеинов. Индукция экспрессии низкомолекулярного пептида тионеина, способного переносить помимо цинка и другие катионы металлов, может приводить к связыванию до 7 моль цинка/моль белка. Следовательно, белок тионеин можно рассматривать в качестве основного участника регуляции метаболизма цинка [4, 15].

Очевидно, что микроэлемент, обеспеченность которым необходима для предупреждения генетических аномалий, стимуляции развития, роста и дифференцировки клеток, не может быстро становиться токсичным, что имело бы негативные последствия для развития и эволюции многих видов. Вместе с тем, учитывая его важность в процессах жизнедеятельности, следует ожидать, что метаболизм

цинка подвергается особо тщательной регуляции. Так, долговременные эффекты воздействия катионов цинка на эволюционное развитие путем вхождения в структуру факторов транскрипции и белков-регуляторов клеточного цикла (большинство из которых относится к так называемым цинк-фингерным белкам) должны кардинально отличаться от кратковременного его влияния на метаболизм белков, углеводов, липидов и азот-содержащих соединений, которое также имеет место при назначении препаратов цинка. Фактически цинк в организме является пре-, пост-, и собственно транзиторным элементом, для которого доказана его нетоксичность [7, 15].

Распределение поступающего в организм цинка изучено, главным образом, на животных с помощью радиоактивного изотопа  $^{65}\text{Zn}$ . Введенный в кровеносное русло изотоп быстро исчезает из плазмы, накапливаясь в ближайшие часы после введения в печени, почках, поджелудочной железе, слизистой кишечника. В последующие часы и дни происходит перераспределение поступившего цинка. Постепенно повышается его количество в костях, форменных элементах крови, скелетных мышцах и коже [4].

На основании экспериментов на животных, которым вводили радиоактивный цинк, общую картину распределения цинка в организме можно представить следующим образом. После всасывания через слизистую кишечника цинк попадает в кровь и разносится по всему организму. В транспорте микроэлемента участвуют не только белки плазмы крови, но и эритроциты. В плазме постоянно циркулирует около 0,05 ммоль (3 мг) цинка. Этот связанный цинк распределен между  $\alpha$ -2-макроглобулином (40 %), альбумином (57 %) и аминокислотами (3 %). Из крови основная масса цинка быстро поглощается печенью, поджелудочной железой, почками, слизистой кишечника. Эти органы частично выводят поступивший цинк с желчью, панкреатическим соком, мочой, калом, а оставшийся цинк активно обменивается с находящимся в плазме, откуда он поступает в мышцы, кости, кожу и другие органы. Содержание цинка в тканях животных и человека обычно составляет 20–30 мг/кг массы тела. Суммарно наибольший пул цинка приходится на костную ткань [4].

98 % цинка локализовано в организме в основном внутриклеточно (мышцы, печень, костная ткань, простата, сетчатка). В сыворотке крови содержится не более 2 % микроэлемента. Концентрация цинка в клетках поддерживается в относительно узких пределах. При этом физиологически значимые изменения концентрации катионов цинка или микроэлемента, связанного со специфическими лигандами, могут наблюдаться без существенного колебания его

общего содержания. Цинк относится к тем элементам, которые в интактной печени концентрируются в основном в ядерной фракции. Далее по содержанию этого металла следуют комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум и цитозольная фракция. При дополнительном поступлении цинка в клетку характер распределения сохраняется. При условии высоких концентраций в клетке катионы цинка способны соединяться с ядром и митохондриями клетки, оказывая сильный мутагенный эффект и угнетающее действие на клеточное дыхание. Уже при концентрации 1 мкМ цинк снижает деятельность дыхательных ферментов, а также ингибирует активность лактатдегидрогеназы [6].

Вследствие своей незаменимости как микроэлемента ежедневное потребление цинка необходимо для нормальной жизнедеятельности. Рекомендуемое пищевое потребление цинка (RDA) составляет 11 мг/день для мужчин и 8 мг/день для женщин. Более низкое количество цинка рекомендуется новорожденным (2–3 мг/день) и детям (5–9 мг/день), поскольку они имеют меньшую массу тела [4]. Это значительно меньше LD<sub>50</sub>, которое составляет около 27 г цинка в день для людей на основании сравнения с данными, полученными на крысах и мышах [5].

Длительный прием большого количества цинка сопряжен с возможностью развития дефицита меди в организме. Эта корреляция, по видимому, вызвана конкурентными взаимоотношениями при всасывании цинка и меди в энтероцитах, осуществляемая при участии металлотионеинов. Экспрессия металлотионеинов повышается при высоком содержании цинка в пище. Поскольку металлотионеины имеют большее сродство к меди, чем к цинку доступность ионов меди для метаболических процессов снижается и они в большей степени экскретируются с содержимым кишечника [16]. При этом вариации употребления с пищей различного количества меди и цинка не значительно изменяют абсорбцию других металлов, независимо от длительности приема их в одинаковых соотношениях [17]. Тем не менее абсорбция меди подавляется, когда цинк принимают в гораздо большем количестве, чем медь. Наиболее частые симптомы недостаточности меди — гипокупремия, нарушение мобилизации железа, анемия, лейкопения, нейтропения, снижение активности супероксиддисмутазы (особенно в эритроцитах), церулоплазмина и цитохром С оксидазы, одновременно в плазме повышаются уровни общего холестерина и холестерина в липопротеинах низкой плотности и нарушается функция сердечно-сосудистой системы. Механизм недостаточности меди и возникновения анемии основан на потребности в меди некоторых ферментов, участвующих в

транспорте и утилизации железа и, следовательно, в синтезе гема [18, 19].

Описан случай у 19-летней женщины, которая принимала ежедневно 121 мг цинка в течение более чем 5 лет, что в 15 раз больше рекомендуемой дозы. Одновременно она принимала 2 мг меди, что вдвое выше рекомендуемой дозы. В результате у нее развилась выраженная анемия и тяжелая нейтропения. Индуцируемый цинком дефицит меди подтверждался повышенным содержанием цинка в сыворотке и сниженными уровнями меди и церулоплазмина. Через 4 недели после прекращения лечения цинком все гематологические показатели и микроэлементные параметры имели тенденцию к нормализации и полностью нормализовались через 8 месяцев [20].

В то время как ряд катионов металлов обладает канцерогенными свойствами, цинк не способствует развитию рака. Напротив, замещение цинка из цинк-содержащих структур, например, в цинковых пальцах ДНК-репарирующих ферментов, может быть основным механизмом канцерогенеза, индуцируемого другими катионами металлов, включая кадмий, кобальт, никель, мышьяк [1, 21].

Люди с умеренным или высоким потреблением цинка имеют более низкий риск возникновения рака простаты, хотя отмечено, что чрезвычайно высокие дозы и длительный прием оказывают противоположное действие [22]. Добавки цинка в дозе до 100 мг/день не являются фактором риска развития рака простаты, тогда как длительный прием более высоких доз увеличивал относительный риск в 2,9 раза [23]. Этот повышенный риск не был следствием прямого канцерогенного действия катионов цинка, а поскольку известно, что иммуносупрессия значительно увеличивает частоту рака, эти данные обсуждаются с точки зрения иммуносупрессивного действия высоких доз цинка [5, 24, 25].

Нормальная обеспеченность цинком особенно важна для иммунной системы. Цинк влияет на ответ лимфоцитов на митогены и цитокины, служит кофактором гормона тимуса тимулина, участвует в трансдукции сигналов у лейкоцитов. Влияние избытка цинка на функцию Т-лимфоцитов отмечено в исследованиях *in vitro*. В клеточной культуре высокие концентрации цинка (свыше 100 мкМ) в среде без сыворотки стимулируют моноциты к секреции провоспалительных цитокинов [26]. Т-лимфоциты, имеющие изначально более низкие концентрации цинка, являются более чувствительными к повышенному количеству цинка, чем моноциты [3, 27]. Так, *in vitro* аллореактивность ингибировалась в смешанной лимфоцитарной реакции после обработки клеток более чем 50 мкМ цинка [28]. Подобное ингибирование наблюдали, когда клеточную культуру готовили *ex vivo* с клетками от индиви-

дуумов, которые получали 80 мг цинка в течение одной недели. Это указывает, что добавки цинка потенциально подавляют аллогенный иммунный ответ при относительно низких дозах [29].

Исследование *in vivo* также показало, что избыток цинка может влиять на функцию лимфоцитов. В исследовании на добровольцах (83 здоровых волонтера) назначали 330 мг цинка в день в три приема на протяжении месяца. Показан незначительный эффект цинка на пролиферацию лимфоцитов в присутствии митогенов — фитогемагглютинаина или конканавалина А. при этом отмечено, что цинк оказывал иммунорегуляторный эффект, то есть снижал ответ лимфоцитов при высоких дозах и повышал при низких дозах [29].

В дополнение к системным метаболическим эффектам цинк также участвует в регуляции клеточного цикла. Исследования показывают, что в зависимости от концентрации цинк может обладать про- или антиапоптотическим действием и депривация или избыток цинка могут индуцировать апоптоз в одной и той же культуре клеток [30–33].

Индукция апоптоза высокими дозами внутриклеточного цинка показана в различных тканях и типах клеток. Накопление внутриклеточного цинка в результате экзогенного введения или высвобождения из внутриклеточных депо приводит к активации проапоптотических молекул, таких как p38 и активации калиевых каналов, ведущих к гибели клетки [33–35]. Повышенные концентрации цинка могут вызывать гибель клеток путем ингибирования энергетического метаболизма [36].

Чувствительными мишенями токсичности цинка является антиапоптотический белок Bcl-2 и проапоптотические Вах-подобные митохондриальные мембранные белки. Дополнительное введение  $Zn^{2+}$  может повышать экспрессию Вах, приводя к снижению соотношения Bcl-2/Вах [37]. Как следствие, возникающие разрывы митохондриальной мембраны потенциально приводят к высвобождению цитохрома С из митохондрий в цитозоль и индуцируют возникновение окислительного стресса [3, 38–40].

Антиапоптотические свойства цинка, вероятно, реализуются по двум основным механизмам. Первый: физиологическое количество цинка ограничивает степень повреждения, вызываемого окислительным стрессом, подавляя сигнальные пути, способствующие развитию апоптоза. Второй: катионы цинка непосредственно влияют на ряд белков, которые индуцируют апоптоз. В подтверждение первого механизма показано, что недостаточность цинка сопровождается индукцией окислительного стресса [41, 43, 44]. Механизмы, посредством которых цинк защищает клетку от окислительного повреждения, могут включать защиту сульфгид-

рильных групп в белках от окисления [4]. Более того, стабилизируя конформацию липидных структур и белков, цинк может осуществлять протекцию клеточных мембран и макромолекулярных структур от окислительного повреждения. С другой стороны, повышенные концентрации цинка могут также индуцировать развитие окислительного стресса, и очевидно, что его воздействие на редокс-гомеостаз может быть протективным, либо способствовать индукции гибели клетки, то есть эффект определяется внутриклеточной концентрацией свободного  $Zn^{2+}$  [45].

Взаимодействие цинка с некоторыми регулирующими апоптоз белковыми молекулами также исследовалось. Показано, что цинк является сильным ингибитором каспазы-3 [8, 7]. Более того, ингибирование каспаз-6, 7 и 8 при низких концентрациях цинка также имеет место, и из этих трех каспаза-6 наиболее чувствительна к катионам цинка [15, 35].

Влияние цинка на апоптоз многофакторное, и имеющиеся данные достаточно противоречивы. Различия касаются, в частности, тканей и типов клеток, эффективной концентрации цинка, степени экспрессии цинк-транспортных белков, цинк-связывающих белков, других факторов внешнего и внутреннего воздействия, таких как окислительный или нитрозативный стресс, тканеспецифичность, определяющая вовлечение в этот процесс множества молекул-мишеней с противоположными функциями.

Таким образом, литературные данные и собственные исследования [42–50] указывают на «жесткую» регуляцию гомеостаза цинка в организме животных и человека, направленную на обеспечение физиологической потребности в этом микроэлементе и одновременно обеспечивающую максимально возможную защиту клеток от избыточного накопления свободных катионов цинка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andreini, C. A bioinformatics view of zinc enzymes / C. Andreini, I. Bertini // *J. Inorg. Biochem.* — 2012. — Vol. 111. — P. 150–156.
2. The role of zinc in genomic stability / R. Sharif [et al.] // *Mutat Res.* — 2012. — Vol. 733. — P. 111–121.
3. Bitanirhwe, B. K. Zinc: the brain's dark horse / B. K. Bitanirhwe, M. G. Cunningham // *Synapse.* — 2009. — Vol. 63. — P. 1029–1049.
4. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак. — Гродно, 2003. — 82 с.
5. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events / B. B. Timbo [et al.] // *J. Am. Diet Assoc.* — 2006. — Vol. 106, № 12. — P. 1966–1974.
6. Stefanidou, M. Zinc: a multipurpose trace element / M. Stefanidou, C. Maravelias, A. Dona // *Arch. Toxicol.* — 2006. — Vol. 80, № 1. — P. 1–9.
7. Vallee, B. L. The biochemical basis of zinc physiology / B. L. Vallee, K. H. Falchuk // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73, № 1. — P. 79–118.
8. Plum, L. M. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health / L. M. Plum, L. Rink, H. Haase // *Int J. Environ Res Public Health.* — 2010. — Vol. 7, № 4. — P. 1342–1365.
9. Aimo, L. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through naph oxidase and nitric oxide synthase activation / L. Aimo, G. N. Cherr, P. I. Oteiza // *Free Radic Biol Med.* — 2010. — Vol. 48. — P. 1577–1587.

10. Zn<sup>2+</sup> inhibits alpha-ketoglutarate-stimulated mitochondrial respiration and the isolated alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex / A. M. Brown [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 13441–13447.
11. Fraker, P.J. Roles for cell death in zinc deficiency / P. J. Fraker // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 359–362.
12. Klug, A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. / A. Klug // *Annu Rev Biochem.* — 2010. — Vol. 79. — P. 213–231.
13. Sidhu, P. Effect of zinc on biological half-lives of 65Zn in whole body and liver and on distribution of 65Zn in different organs of rats following nickel toxicity / P. Sidhu, M. L. Garg, D. K. Dhanwan // *Biol Trace Elem Res.* — 2004. — Vol. 102. — P. 173–188.
14. Kinetic of zinc metabolism: variation with diet, genetics and disease / M. E. Wastney [et al.] // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1355–1365.
15. Supplementation of zinc mitigates the altered uptake and turnover of 65Zn in liver and whole body of diabetic rats / A. Pathak [et al.] // *Biomaterials.* — 2011. — Vol. 24. — P. 1027–1034.
16. Toxic effects associated with consumption of zinc / P. G. Igic [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — Vol. 77. — P. 713–716.
17. Oestreicher, P. Copper and zinc absorption in the rat: mechanism of mutual antagonism / P. Oestreicher, R. J. Cousins // *J. Nutr.* — 1985. — Vol. 115. — P. 159–166.
18. Prohaska, J.R. Biochemical changes in copper deficiency / J.R. Prohaska // *J. Nutr. Biochem.* — 1990. — Vol. 1. — P. 452–461.
19. Sandstead, H. H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper / H. H. Sandstead // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 61. — P. 621–624.
20. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation / J. A. Irving [et al.] // *CMAJ.* — 2003. — Vol. 169. — P. 129–131.
21. Beyersmann, D. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms / D. Beyersmann, A. Hartwig // *Arch. Toxicol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 493–512.
22. Jarrard, D. F. Does zinc supplementation increase the risk of prostate cancer? / D. F. Jarrard // *Arch. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 123. — P. 102–103.
23. Zinc supplement use and risk of prostate cancer / M. F. Leitzmann [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95. — P. 1004–1007.
24. Шейбак, В. М. Количественные и функциональные изменения лейкоцитов при введении таурина, лейцина и цинка сульфата / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая, Л. Е. Виноградова // *Иммунология, аллергология, инфектология.* — 2007. — № 2. — С. 22–27.
25. Uriu-Adams, J. Y. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development / J. Y. Uriu-Adams, C. L. Keen // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* — 2010. — Vol. 89. — P. 313–325.
26. Wellinghausen, N. Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells by zinc and related cations / N. Wellinghausen, C. Driessen, L. Rink // *Cytokine.* — 1996. — Vol. 8. — P. 767–771.
27. Wellinghausen, N. Zinc inhibits interleukin-1-dependent T cell stimulation / N. Wellinghausen, M. Martin, L. Rink // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 2529–2535.
28. Zinc inhibits the mixed lymphocyte culture / C. A. Campo [et al.] // *Biol. Tr. Elem. Res.* — 2001. — Vol. 79. — P. 15–22.
29. Zinc in pharmacological doses suppresses allogeneic reaction without affecting the antigenic response / C. Faber [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2004. — Vol. 33. — P. 1241–1246.
30. Cummings, J. E. The ubiquitous role of zinc in health and disease / J. E. Cummings, J. P. Kovacic // *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* — 2009. — Vol. 19. — P. 215–240.
31. Formigari, A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects / A. Formigari, P. Irato, A. Santon // *Comp. Biochem. Physiol. Pt. C.* — 2007. — Vol. 146. — P. 443–459.
32. Haase, H. Zinc induces apoptosis that can be suppressed by lanthanum in C6 rat glioma cells / H. Haase, W. Watjen, D. Beyersmann // *Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 382. — P. 1227–1234.
33. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death / A. Q. Truong-Tran [et al.] // *Biomaterials.* — 2001. — Vol. 14. — P. 315–330.
34. p38 activation is required upstream of potassium current enhancement and caspase cleavage in thiol oxidant-induced neuronal apoptosis / B. McLaughlin [et al.] // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 3303–3311.
35. Endothelial response to stress from exogenous Zn<sup>2+</sup> resembles that of NO-mediated nitrosative stress, and is protected by MT-1 overexpression / D. A. Wiseman [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 555–568.
36. Sheline, C. T. Zinc-induced cortical neuronal death: contribution of energy failure attributable to loss of NAD(+) and inhibition of glycolysis / C. T. Sheline, M. M. Behrens, D. W. Choi // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 3139–3146.
37. The involvement of Bax in zinc-induced mitochondrial apoptosis in malignant prostate cells / P. Feng [et al.] // *Mol. Cancer.* — 2008. — Vol. 7. — P. 25.
38. Dineley, K. E. Zinc inhibition of cellular energy production: implications for mitochondria and neurodegeneration / K. E. Dineley, T. V. Votyakova, I. J. Reynolds // *J. Neurochem.* — 2003. — Vol. 85. — P. 563–570.
39. Direct effect of zinc on mitochondrial apoptosis in prostate cells / P. Feng [et al.] // *Prostate.* — 2002. — Vol. 52. — P. 311–318.
40. Membrane potential-controlled inhibition of cytochrome c oxidase by zinc / D. A. Mills [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 14894–14901.
41. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling / T. Fukada [et al.] // *J Biol Inorg Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1123–1134.
42. Применение лейцина и цинка сульфата для коррекции нарушений метаболизма, вызванных парацетамолом / В. М. Шейбак [и др.] // *Эксп. и клиническая фармакология.* — 2007. — Т. 70, № 3. — С. 40–42.
43. Nitric oxide synthase inhibitor attenuates inflammatory lesions in the skin of zinc-deficient rats / L. Cui [et al.] // *Nutrition.* — 2000. — Vol. 16. — P. 34–41.
44. Oteiza, P. I. Zinc and the modulation of redox homeostasis / P. I. Oteiza // *Free Radic Biol Med.* — 2012. — Vol. 53, № 9. — P. 1748–1759.
45. Maret, W. Redox biochemistry of mammalian metallothioneins / W. Maret // *J Biol Inorg Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1079–1086.
46. Уровень свободных аминокислот в плазме крови и отделах головного мозга после однократного введения таурина и цинка сульфата / В. М. Шейбак [и др.] // *Журнал ГрГМУ.* — 2006. — № 4. — С. 92–95.
47. Влияние аспартата цинка и таурина на пул свободных аминокислот в головном мозге крыс / В. М. Шейбак [и др.] // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.* — 2012. — № 3. — С. 77–81.
48. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы) / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая, А. Ю. Павлюковец // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2013. — № 2. — С. 14–20.
49. Шейбак, В. М. Оценка влияния курсового введения крысам цинка аспартата и цинка сульфата на показатели метаболизма аминокислот в тканях и состоянии тонкого кишечника / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2013. — № 8. — С. 31–34.
50. The role of zinc in the modulation of neuronal proliferation and apoptosis. / A. M. Adamo [et al.] // *Neurotox Res.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1–6.

Поступила 17.11.2014

УДК 617.7-089.28:[301+34] (476)

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЛАЗОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А. Н. Бараиш

Гомельский государственный медицинский университет

На современном этапе развития медицины качество жизни является важнейшим критерием общего благосостояния и здоровья населения [1, 2]. В статье представлены основные проблемы глазопротезирования как одного из главных этапов реабилитации пациентов с анофтальмом [3]. Глазное протезирование позволяет наиболее полно адаптировать пациента к состоянию отсутствия глазного яблока, вернуть привычную асимметрию лица и реабилитировать человека в общественно-социальном плане.

**Ключевые слова:** глазное протезирование, анофтальм, подборочное протезирование, индивидуальное протезирование.