

родоразрешения при преждевременных родах более щадящим и адекватным по обеспеченности серотонином в ранний неонатальный период.

Выводы:

1. У детей, родившихся преждевременно, наблюдается снижение содержания и замедленная метаболизация серотонина по показателям содержания предшественников и метаболита в пуповинной крови, что, вероятно, является признаком незрелости биохимической защиты.

2. При преждевременном родоразрешении, операция кесарево сечение является наиболее благоприятным способом, поскольку обеспеченность биологически активными веществами у ребенка, в этом случае, является приближенной к физиологическим нормам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шейбак, Л. Н. Показатели серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови и клинические особенности недоношенных детей / Л. Н. Шейбак, Е. В. Каткова, В. А. Лискович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 102-107.

2. Шейбак, Л. Н. Катamnестический анализ развития детей до года с различным серотониновым статусом сыворотки пуповинной крови / Л. Н. Шейбак, Т. С. Шерешик (Протасевич), Л. С. Бут-Гусаим // Охрана материнства и детства. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 57-61.

3. Шейбак, Л. Н. Особенности обеспечения серотонином недоношенных новорожденных детей при рождении / Л. Н. Шейбак // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегиональн. науч.-практ. конф. с междунар. участием – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 298-302.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЭФФЕКТА ЦИНКА

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Бактерицидные эффекты наночастиц металлов увеличили интерес к механизмам их действия. Хотя полагают, что это влияние носит во многом неспецифический характер, некоторые из катионов глубоко интегрированы в метаболизм разных форм жизни. Так, цинк входит в структуру огромного количества цинк-фингерных факторов транскрипции, и является каталитическим компонентом приблизительно 2000 ферментов, охватывающих все 6 классов. Свободные ионы цинка (Zn^{2+}) составляют минимальную долю общего клеточного цинка ($\sim 0,0001\%$). Подавляющее количество связано с цинк-связывающими белками, такими как сывороточный альбумин или внутриклеточные металлотионеины, откуда по мере необходимости он может быть перенесен на цинк-зависимые ферменты и факторы транскрипции.

Транспорт цинка, главным образом, осуществляется при участии 2 групп белков: семейство *ZnT*, которое отвечает за отток цинка за пределы клетки или приток в органеллы, и *ZIP* - семейство белков, которое выполняет противоположную роль, транспортируя цинк в цитоплазму из внеклеточных источников или клеточных органелл. У человека существует >30 белков, ответственных за гомеостаз цинка, это в совокупности минимизирует токсичность в случае его избытка в пище и тормозит развитие дефицита при пищевой недостаточности. Рекомендуемая суточная доза цинка зависит от нескольких факторов, таких как возраст, пол, вес и содержание фитатов в рационе. Совет по пищевым продуктам и питанию США (FDA) рекомендует дозу для взрослых 11 мг/день для мужчин и 8 мг/день для женщин. Однако, добавки цинка необходимо оценивать индивидуально, учитывая случаи дефицита цинка, низкого потребления микроэлемента с пищей и наличия заболеваний. Согласно исследованиям, в которых оценивали добавки цинка в различных дозах и продолжительности, 20-40 мг/день представлялись безопасной и эффективной дозой [1].

О важности цинка для функционирования иммунного ответа известно с открытия цинк-зависимого нонапептида тимулина, участвующего в развитии *T*-лимфоцитов в тимусе. С тех пор стала очевидной важная роль цинка для иммунной функции. Помимо своей роли в пролиферации клеток, как незаменимого компонента факторов транскрипции и ферментов репликации ДНК, *Zn* оказывает прямое влияние на иммунные клетки. Связывание Zn^{2+} с остатками цистеина и гистидина белков зависит от степени окисления этих последних, при этом окисление приводит к высвобождению Zn^{2+} , тем самым изменяя функцию белка. Например, таким образом активируются или ингибируются ферменты, связанные с окислительно-восстановительной регуляцией. В некоторых случаях высвобожденный Zn^{2+} может связываться с другими белками и влиять на них, действуя как окислительно-восстановительный медиатор. *T*-клетки как часть адаптивной иммунной системы особенно чувствительны к дефициту *Zn*, который необходим для их созревания и поддержания баланса между различными субпопуляциями *T*-клеток. Дефицит *Zn* способствует воспалительным реакциям, проявляющихся повышением секреции провоспалительных цитокинов. Цинк также важен для клеток врожденной иммунной системы, особенно для моноцитов и макрофагов, за счет своего регулирующего воздействия на продукцию цитокинов и высвобождение АФК во время респираторного взрыва. Хелатирование делает недоступными катионы Zn^{2+} , что подавляет функции нейтрофильных гранулоцитов, такие как хемотаксис, фагоцитоз, дегрануляция, окислительный взрыв и секреция цитокинов. Стимуляция иммунных клеток вызывает изменения в экспрессии различных транспортеров *Zn*, которые контролируют его внутриклеточную концентрацию. Это подчеркивает важность гомеостаза цинка для оптимального функционирования иммунного ответа. [2, 8, 17].

В обсуждениях вопросов, касающихся иммунитета и инфекций, часто отсутствуют стратегии питания, поддерживающие оптимальное функционирование иммунной системы. Между тем, важность адекватного

питания для иммунной функции хорошо известна. Ряд витаминов, включая витамины A, B₆, B₁₂, C, D, E и фолиевую кислоту, а также микроэлементы, включая цинк, железо, селен, магний и медь, играют важную и дополняющую роль в поддержке как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Недостаток или субоптимальный статус питательных микроэлементов отрицательно влияет на иммунную функцию и может снизить сопротивляемость инфекциям. Даже незначительный дефицит цинка может повлиять на иммунитет. Цинк важен для поддержания и развития клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Дефицит цинка приводит к нарушению образования, активации и созревания лимфоцитов, нарушает межклеточную коммуникацию через цитокины и ослабляет врожденную защиту хозяина. Люди с дефицитом цинка, особенно дети, склонны к увеличению диарейных и респираторных заболеваний [13].

Глобальная распространенность дефицита цинка оценивается в диапазоне от 17% до 20% населения, при этом наиболее часто она регистрируется в развивающихся странах. Недостаточность цинка встречается чаще у пожилых людей, веганов/вегетарианцев и лиц с хроническими заболеваниями, такими как цирроз печени или воспалительное заболевание кишечника. Выраженный дефицит цинка приводит к нарушению функционирования иммунной системы, о чем свидетельствуют атрофия тимуса, лимфопения и нарушения иммунного ответа на патогены. Очевидно, что в силу такой распространенности в биологических системах цинк важен для генерирования как врожденных, так и приобретенных (гуморальных) противовирусных реакций. Понимание механизма положительного действия цинка осложняется тем, что он одновременно является неотъемлемым компонентом многих вирусных ферментов. Это указывает сложность регуляции клеточного и системного распределения цинка для ингибирования репликации и распространения вируса [3, 17].

Секвестрация и накопление токсичных металлов являются хорошо известными антибактериальными иммунными реакциями. Кальпротектин, связывающий и изолирующий внеклеточный кальций и цинк, предотвращает размножение бактерий и грибов. И наоборот, накопление токсических количеств эндосомального цинка может ингибировать внутриклеточный рост микобактерий в макрофагах. Эти механизмы недостаточно хорошо описаны в случае вирусных инфекций. Кальпротектин, например, не обладает доказанной противовирусной активностью. Это отсутствие цинк-опосредованного противовирусного ответа может отражать «паразитарную» природу вирусной инфекции. Изменения внутриклеточных концентраций цинка, необходимые для ингибирования репликации вируса, также могут оказаться токсичными для эукариотических клеток.

Низкая обеспеченность Zn (в сыворотке <0,7 мг/л) представляет собой фактор риска иммунодефицита, что усиливает воспаление и влияет на функцию Т-клеток. У пожилых людей снижение концентрации свободного цинка коррелировало с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- α). Металлотионеины (MT) - это небольшие, богатые цистеином

белки, способные связывать двухвалентные катионы, такие как цинк и медь (депо). Экспрессия генов МТ чрезвычайно чувствительна к уровням цинка и служит идеальным индикатором обеспеченности цинком организма человека. Окислительный стресс индуцирует высвобождение цинка из металлотионеинов как механизм снижения активных форм кислорода, в том числе как результат вирусной инфекции. Продукция металлотионеины стимулируется интерферонами (IFN). IFN представляют собой цитокины, секретируемые в инфицированных и резидентных иммунных клетках, которые вызывают экспрессию сотен противовирусных генов. Помимо прямой противовирусной активности, они стимулируют приток цинка в клетку-мишень, аналогично некоторым воспалительным цитокинам, таким как IL-6, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию металлотионеина [1, 19].

Вирусы также инициируют синтез металлотионеинов. Этот эффект наблюдается в ответ на вирусы кори, гриппа, ВИЧ, гепатита С (HCV), вируса Коксаки и другие. В частности, в ВИЧ-инфицированных моноцитах существенно увеличена как экспрессия гена МТ, так и концентрация внутриклеточного цинка. Металлотионеины обеспечивают цинком белковые факторы, необходимые для связывания NF-κB. NF-κB являются мощными активаторами репликации ВИЧ и вируса простого герпеса, а также некоторых других вирусов. Металлотионеины обладают либо непосредственно противовирусной функцией, возможно, путем секвестрации цинка от вирусных металлопротеинов, либо являются косвенно противовирусными, функционируя в качестве шаперонов цинка и способствуя передаче противовирусных сигналов. Сверхэкспрессия МТ ингибировала репликацию флавивирусов, включая вирус желтой лихорадки и HCV, а также вируса венесуэльского энцефалита лошадей. Но, эффект отсутствовал в отношении вируса лихорадки Западного Нила и вируса Чикунгунья. Эти данные указывают на то, что металлотионеины обладают селективным противовирусным эффектом, возможно, отражая специфические потребности вируса в цинке во время репликации [10].

Ретровирусы названы в честь их способности транскрибировать РНК в ДНК с помощью их обратной транскриптазы (RT), что позволяет интегрировать ретровирусную ДНК в геном хозяина. Интегрированный провирус может затем создать скрытую инфекцию и является основным препятствием для лечения вируса, особенно для ВИЧ-1. Цинк является ингибитором ретровирусных RT. Катионы Zn^{2+} могут вытеснять ионы Mg^{2+} из RT ВИЧ-1, способствуя образованию чрезмерно стабильного, но невероятно медленного и неэффективного репликационного комплекса. ВИЧ может стимулировать приток цинка в моноциты, но в отличие от большинства $CD4^+$ T-клеток, низкие уровни репликации в макрофагах не приводят к гибели клеток, что делает их жизнеспособным резервуаром, в дополнение к долгоживущим $CD4^+$ T-клеткам, для вирусного рецидива после прекращения антиретровирусного лечения. Дефицит цинка часто встречается у ВИЧ-инфицированных, где он связан с воспалением и иммунологической недостаточностью, хотя считают, что добавки цинка не оказывают никакого влияния на вирусную нагрузку ВИЧ.

Однако, дефицит цинка может способствовать иммунодефицитному состоянию, нарушить равновесие оксидантно-антиоксидантной системы и повысить смертность от ВИЧ [6].

При оценке эффективности цинка как противовирусного агента *in vitro*, используемые концентрации часто намного превышают физиологические. Хотя внутриклеточные концентрации цинка колеблются от 10 до 100 мкМ, но они забуферены цинк-связывающими белками, в частности, металлотионеинами, что делает реальные концентрации свободного цинка пикомолярными или наномолярными [11].

Противовирусные свойства цинка, безусловно, вирус-специфичны. Цинк ингибирует практически во все этапы жизненного цикла герпес-вируса: функцию вирусной полимеразы, продукцию белка и его процессинг, а также инактивирует свободный вирус. У пациентов применение препаратов цинка показало достоверное снижение рецидивов и продолжительности инфекции. Эффективность местного применения вместе с результатами *in vitro* позволяют предположить, что свободный цинк действительно может воздействовать на вирионы ВПГ, предотвращая тем самым инфекцию. Показано, что ионы цинка ингибируют вирус ветряной оспы *in vitro* путем инактивации свободного вируса [7].

Цинк оказывает ингибирующее действие на процессинг полипротеинов пикорновируса, полиовируса и вируса ящура путем торможения активности вирусной протеазы. Аналогичным образом, цинк ингибирует создание третичной структуры вирусного полипротеина вируса энцефаломиокардита путем нарушения фолдинга и/или прямым воздействием на вирусную протеазу [14].

Оптимальное потребление цинка или соответствующие добавки следует рассматривать как часть стратегии по снижению эффектов *COVID-19*. Цинк может ингибировать репликацию *SARS-CoV-1*, блокируя его полимеразную активность. Важно отметить, что цинк-зависимые вирусные ферменты осуществляют весь процесс инфекции. Кроме того, препараты, протестированные против *SARS-CoV-2*, такие как хлорохин, вызывают повышение внутриклеточной концентрации этого цинка. Следовательно, препараты цинка (отдельно или в качестве адъюванта к другим лекарствам) в настоящее время проходят клинические испытания при коронавирусной инфекции. В тяжелых случаях *COVID-19* сопровождается чрезмерной активацией врожденной иммунной системы с прогрессирующим воспалением, что приводит к цитокиновому шторму. Репликация *in vitro* вируса гриппа, *SARS-CoV-2* и респираторно-синцитиального вируса ингибируется добавлением цинка, возможно, путем ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (*RdRp*) [3, 4, 9, 15].

Повышение внутриклеточной концентрации цинка с помощью цинк-ионофоров, таких как пиритион или хлорохин, может напрямую снижать репликацию различных РНК-вирусов в клетках *in vitro* за счет ингибирования их активности РНК-полимеразы. Комбинированное введение цинка и пиритиона даже в низких концентрациях ингибировало репликацию

коронавируса SARS (SARS-CoV) *in vitro*. Следовательно, добавка цинка может оказывать влияние не только на чрезмерно активное воспаление, связанное с COVID-19, но, предположительно, также на сам агент SARS-CoV-2. Что касается используемых профилактических доз, было отмечено, что на долгосрочной основе рекомендуется прием ≤ 25 мг / день, поскольку чрезмерное потребление цинка может нарушить баланс меди [5].

Флавивирuses включают вирусы Денге и Западного Нила, а также гепатотропный вирус HCV. Влияние цинка на флавивирuses незначительное, хотя определенный эффект высоких концентраций микроэлемента *in vitro* был отмечен. Между тем, отмечен положительный эффект добавок цинка при HCV: снижается воспалительный процесс и усиливаются реакции на противовирусное лечение. Одновременно значительно повышается скорость клиренса вируса [20].

Тогавирuses в основном переносятся членистоногими, таких как вирус Семлики, вирус западного конского энцефалита и вирус Чикунгунья. Вирусная инфекция возникает в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза, за которым следует слияние вируса и эндосомальных мембран и высвобождение частиц в цитоплазму. Ионы цинка препятствуют слиянию, путем связывания остатков гистидина в вирусном белке E1 при низком эндосомальном pH. Высокие концентрации цинка присутствует в везикулярных цинкосомах и слияние цинкосом с вирусными эндосомами может ингибировать ключевые аспекты жизненного цикла вируса. [12].

Вирусы папилломы человека (HPV) – это онкогенные вирусы, которые заражают базальные эпителиальные клетки, где они стимулируют пролиферацию, приводящую к папилломам. Экзогенный цинком может ингибировать наработку вирусных онкогенных белков E6 и E7, что приводит к апоптозу клеток карциномы шейки матки, так как восстанавливается функция супрессоров опухолей p53 и pRb [18]. Хотя противовирусная модуляция гомеостаза цинка у людей остается недоказанной, вирусы папилломы выработали механизмы изменения гомеостаза цинка, способствующие репликации и персистенции вируса. Белок E5 HPV может взаимодействовать с транспортером цинка ZnT-1, стимулируя тем самым накопление цинка в ядре. Клинические испытания показали эффективность препаратов в лечении вирусных папиллом. Местное и системное назначение препаратов цинка эффективно при кожных и генитальных папилломах. Пациенты с вирусными папилломами часто имеют дефицит цинка. От 78% до 100% пациентов увеличивали клиренс вируса в ответ на пероральный прием сульфата цинка (от 10 мг/кг до 600 мг/сут) [16].

Выводы.

Таким образом, жесткая регуляция гомеостаза цинка как системная, так и внутриклеточная указывает на то, что эффекты цинка во многом носят специфический характер и, одновременно, этот катион имеет общебиологическое значение, в том числе для формирования противовирусного иммунитета человека. Цинк является компонентом примерно 10% протеома человека, и может стимулировать различные сигнальные механизмы, включая

противовирусный ответ. Цинк-связывающие белки, такие как металлотионеины, могут выполнять противовирусные функции, хотя их специфичность функции остается неопределенной. Очевидно, что лечение препаратами цинка, применяемыми в терапевтических дозах и в «правильной» форме, может значительно снизить вирусную нагрузку как при хронических, так и острых вирусных инфекциях, а также связанных с ними сопутствующих патологиях и симптомах. В целом, роль катионов цинка как противовирусного средства можно разделить на 2 категории:

- 1) добавки цинка, применяемые для улучшения противовирусного ответа и системного иммунитета у пациентов с дефицитом цинка, и
- 2) препараты цинка, используемые для специфического ингибирования репликации вируса или связанных с инфекцией симптомов.

Механизмы, с помощью которых цинк вмешивается в цикл репликации вируса включают:

- 1) инактивацию свободных вирусов,
- 2) ингибирование вирусного покрытия,
- 3) транскрипцию вирусного генома,
- 4) трансляцию вирусных белков
- 5) процессинг полипротеина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шейбак, В.М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинксодержащих препаратов/ В.М. Шейбак, Л.Н. Шейбак. – Гродно: ГрГМУ, 2003. – 82 с.
2. Шейбак, В.М. Количественные и функциональные изменения лейкоцитов при введении таурина, лейцина и цинка сульфата/ В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, Л.Е. Виноградова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 2. – С. 22-27.
3. Шейбак, В.М. Цинк – противовирусное действие/ Шейбак В.М., Горецкая М.В. //Актуальные вопросы микробиологии, вирусологии и инфектологии: сб. материалов межвузовской научно-практической конференции (30 октября 2020 г.) – Гродно: ГрГМУ, 2020. – С.60-63.
4. Шейбак, В.М. Разработка вакцин от SARS-COV-2 / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая// Журнал ГрГМУ. – 2022. – №1, Т. 20. – С. 5-12.
5. Alexander, J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19 / J. Alexander, A. Tinkov, T.A. Strand // Nutrients. – 2020. – V.12, № 8. – P. 2358.
6. Apoptotic killing of HIV-1-infected macrophages is subverted by the viral envelope glycoprotein. / S. Swingle [et al.] //PLoS Pathog. – 2007. – V.3, № 9. – P. 1281–1290.
7. Arens, M. Zinc salts inactivate clinical isolates of herpes simplex virus in vitro. / M. Arens, S. Travis //J Clin Microbiol. – 2000. – V.38, №5. – P. 1758–1762.
8. Elmadfa, I. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function / I. Elmadfa, A.L.Meyer // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. – 2019. – V.19, № 8. – P. 1100-1115.

9. Galmés, S. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework / S. Galmés, F. Serra, A. Palou // *Nutrients*. – 2020. – V.12, №9. – P. E2738.
10. Increased metallothionein gene expression, zinc, and zinc-dependent resistance to apoptosis in circulating monocytes during HIV viremia. / A.D. Raymond [et al.] // *J Leukoc Biol*. – 2010. – V.88, № 3. – P. 589-596.
11. Insights into Zn^{2+} homeostasis in neurons from experimental and modeling studies. / R.A. Colvin [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2008. – V.294, № 3. – P. C726-C742.
12. Liu, C.Y. Identification of a specific region in the E1 fusion protein involved in zinc inhibition of Semliki Forest virus fusion. / C.Y. Liu, M. Kielian // *J Virol*. – 2012. – V.86, № 7. – P.3588-3594.
13. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections / P.C. Calder [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – V.12, № 4. – P. 1181.
14. PDTC inhibits picornavirus polyprotein processing and RNA replication by transporting zinc ions into cells / K. Lanke [et al.] // *J Gen Virol*. – 2007. – V.88, № 4. – P. 1206-1217.
15. Suara, R.O. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. / R.O. Suara, J.E. Jr.Crowe // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2004. – V.48, № 3. – P. 783-790.
16. Yagboobi, R. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. / R. Yagboobi, A. Sadighha, D. Baktash // *J Am Acad Dermatol*. – 2009. – V.60, № 4. – P. 706-708.
17. Zinc in antiviral immunity / S. A. Read [et al.] // *Adv Nutr*. – 2019. – V.10, N4. – P. 696-710.
18. Zinc induces apoptosis on cervical carcinoma cells by p53-dependent and -independent pathway. / S.N. Bae [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2017. – V.484, № 1. – P. 218-223.
19. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling. / S.A. Read [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – V.8. – P. 15245.
20. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. / H. Takagi [et al.] // *J Viral Hepat*. – 2001. – V.8, № 5. – P. 367-371.

ЦИНК: ФУНКЦИИ, МЕТАБОЛИЗМ, ПОТРЕБНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КИШЕЧНИК

Шейбак В.М., Горецкая М.В., Николаева И.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Важность и значимость цинка впервые была обнаружена в 19 веке. Так в 1869 году *Jules Raulin* продемонстрировал важность цинка для