

**I.C. Чекман¹, З.Р. Ульберг², А.Д. Руденко³, Ю.В. Марушко¹,
Т.Г. Грузіна², Л.С. Резніченко², С.М. Дибкова², А.І. Гребельник¹**

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

²Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка Національної академії наук України, Київ

³Інститут урології Національної академії медичних наук України, Київ

Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці

У статті проведено огляд фізіологічної ролі цинку на різних етапах життя та розвитку людини, фармакологічних властивостей препаратів, які містять солі цинку, при їх застосуванні в терапії деяких захворювань. Препарати, що містять цинк, проявляють імуномодулювальну, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну дію. Проведено огляд методів синтезу наночастинок цинку, їх біологічної, антибактеріальної активності та токсичності. Перспективи застосування у медичній практиці нових фармацевтичних препаратів, що містять наночастинок цинку, свідчать про актуальність розробки методів їх синтезу шляхом нових нанобіотехнологій. Наночастинок цинку оксиду мають виражені антибактеріальні властивості, зокрема відносно *Staphylococcus aureus*. Наночастинок цинку виявили антибактеріальні, протизапальні та регенеративні властивості у лікуванні експериментальних гнійних ран.

Ключові слова: цинк, наноцинк, фізіологічна роль, фармакологічна активність, дефіцит цинку, препарати.

Вступ

Цинк (Zn) належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. За поширенням в організмі людини даний елемент — на 2-му місці після заліза (Prasad A.S. et al., 1976; Risby T.H. et al., 1979). Біологічна роль цинку була встановлена близько півтора сторіччя тому. У 1869 р. J. Raulin показав, що цей елемент необхідний для росту *Aspergillus niger* (Авцын А.П. і соавт., 1991; Prasad A.S., 2009). В подальшому це положення підтверджене для рослин та тварин. Принципове значення для розуміння ролі цинку мало визначення, що цинк є складовою ферменту карбоангідрози (Авцын А.П. і соавт., 1991).

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, а, відповідно, і всіх процесів росту і 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 (Prasad A.S. et al., 1976; Risby T.H. et al., 1979). Даний біометал є структурним компонентом таких ферментів, як РНК (рибонуклеїнова кислота)-полімераза, ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота)-полімераза, алкогольдегідрогеназа, карбоксипептидаза А і В, піруваткарбоксилаза, супероксиддисмутаза та багатьох інших, що дозволяє зробити висновок про широкий спектр метаболічної активності цього елемента (Risby T.H. et al., 1979).

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 (Sandstead H.H., 1991; Марушко Ю.В., 2009).

В організмі людини загалом міститься близько 1,3–2,3 г цинку (Brätter P. et al., 1992; Ершов Ю.А. і соавт., 2000). Високий вміст цинку у м'язах — 240 мг/кг, кістках — 75–170 мг/кг (Эмсли Дж., 1993; Pais I., Benton Jones J., 1997), нігтях — 73–304 мг/кг (Iyengar G.V. et al., 1978). Середній вміст цього елемента у сироватці крові становить 0,7–1,2 мг/л (Iyengar V., Woittiez J., 1988; Brätter P. et al., 1992; Pais I., Benton Jones J., 1997; Скальный А.В., 2004).

Всмоктування та засвоєння цинку

Шлях надходження цинку до організму — аліментарний (Скальный А.В., 2004). Всмоктується цинк переважно у тонкому кишечнику (Авцын А.П. і соавт., 1991). Особливо багаті на мікроелемент яловичина, печінка, морські продукти, рисові висівки, вівсяне борошно, морква, цибуля, горіхи. Зменшує засвоєння цинку надмірна кількість міді, марганцю, заліза, кальцію. Кадмій здатний витіснити цинк із біохімічних процесів (Скальный А.В., 2004). У немовлят в абсорбції цинку бере участь простагландин E₂, який міститься в материнському молоці, але відсутній у коров'ячому (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Фізіологічна роль цинку у різних системах організму

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 найвагомий вплив на стан імунної системи.

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 їхне 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, відносно їй абсолютної кількості Т-лімфоцитів, їх функціональної недостатності (Марушко Ю.В., Асонов А.О., 2011).

Дефіцит цинку, а також вітамінів А, С, групи В призводить до значного порушення процесів клітинного імунітету. Зменшується кількість Т-лімфоцитів, порушується мітогенно- 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 (Reinherz E.L., Schlossman S.F., 1980).

Зв'язок цинку з окиснювальним стресом та прозапальними цитокінами

Збільшення кількості цинку у моноцитах захищає організм від окиснювального стресу

су. Є декілька можливих біохімічних механізмів, за допомогою яких цинк зменшує окиснювальний стрес в клітинах. Дослідження показали, що цинк негативно впливає на синтез прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α та інтерлейкін-1 β , які виробляють активні форми кисню і можуть бути додатковим механізмом, за допомогою якого даний біометал може функціонувати як антиоксидант в організмі людини. Таким чином, це дослідження дає підґрунтя для використання цинку в терапевтичних дослідженнях окремо або у поєднанні з іншими методами при деяких хронічних захворюваннях, включаючи хіміопрофілактику раку, в розвитку якого важливу роль грає окиснювальний стрес (Stout M.G. et al., 1981; Prasad A.S., 2008).

Ферменти, що містять цинк

Перші дані про механізми, що лежать в основі біологічної активності цинку, отримані у 1940 р., тоді ж було встановлено, що цинк входить до складу карбоангідрази еритроцитів. Через 15 років цинк виявили у складі карбоксипептидази А підшлункової залози великої рогатої худоби. Незабаром було відкрито ще цілий ряд цинковмісних ферментів (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Цинк бере участь у функціонуванні більше ніж 200 металоферментів, регулюючи найрізноманітніші метаболічні процеси, у тому числі синтез і розпад вуглеводів, жирів, білків і нуклеїнових кислот. Цинковмісні ферменти належать до всіх 6 відомих класів, але в найбільшій кількості представлені у класі гідролаз (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Вплив цинку на ріст і поділ клітин

Найбільш чітко прослідковується зв'язок між затримкою росту та поділу клітин і пригніченням активності ферментів нуклеїнового та білкового обміну. Цинк забезпечує зворотність процесів денатурації ДНК. Ця властивість цинку пояснюється тим, що у нативній ДНК даний біометал пов'язаний з фосфатними групами, підвищуючи тим самим її стабільність, а при розходженні ниток ДНК цей мікроелемент утворює координаційні комплекси з азотистими основами, утримуючи їх на близькій відстані і сприяє їх швидкому об'єднанню у подвійну спіраль при охолодженні (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Істотна роль мікроелементу у регуляції процесів апоптозу — запрограмованої загибелі клітин. Апоптоз потенціюється дефіцитом цинку (Prasad A.S., 2009). З одного боку, цинк при надмірному вмісті може викликати загибель клітин шляхом апоптозу або некрозу (Vozum R.A. et al., 2010), 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 апоп-

тозу. Зниження рівня внутрішньоклітинного цинку призводить до запуску даного процесу (Truong-Tran A.Q. et al., 2001). При цинкдефіцитних станах частота апоптозу клітин значно підвищується в тканинах, в тому числі в епітелії шлунково-кишкового тракту та у пігментному епітелії сітчастого оболонки ока, в шкірі, лімфоцитах тимусу, яєчках, ацинарних клітинах підшлункової залози та у нейроепітелії (John E. et al., 2010).

Загоєння ран

Цинк при загоєнні ран проявляє стабілізувальний вплив на цитоплазматичні мембрани, перешкоджаючи вивільненню гідролітичних ферментів, таких як катепсин D і колагеназа, що контролюють швидкість розпаду ушкоджених тканин. Наявні також дані, що цинк виводить перебіг запального процесу та прискорює синтез колагену, ДНК та РНК, що особливо інтенсивно відбувається у тканині, яка регенерує (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Кератогенез та остеогенез

Цинк необхідний для синтезу білків, у тому числі колагену, та для формування кісток. Проникність клітинних мембран також пов'язана з наявністю цинку (Марушко Ю.В., Асонов А.О., 2011).

Цинку належить важлива роль у розвитку кісткової тканини. Порушення остеогенезу при дефіциті цинку описані у плодів шурів та домашньої птиці. У телят при експериментальній недостатності цинку виявляють ригідність, набряк суглобів та кульгавість, які легко усуваються додатковим введенням препаратів цинку. На сьогодні встановлено, що майже 90% загальної кількості цинку міститься у м'язах та кістках (Авцын А.П. і соавт., 1991).

Роль цинку у репродуктивній функції

При дефіциті цинку пригнічується сперматогенез та розвиток первинних та вторинних статевих ознак у самців, всіх етапів статевого циклу у самок — від еструсу 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 (Авцын А.П. і соавт., 1991; Бойко М.І., Бойко О.М., 2011). Цинк зменшує розміри передміхурової залози і полегшує перебіг доброякісної гіперплазії органа, що зумовлено інгібуванням активності ферменту 5-альфаредуктази (Bush I.M. et al., 1974). Цинк і синтез тестостерону тісно пов'язані, але природа цього взаємозв'язку до цього часу не з'ясована (Netter A. et al., 1981; Hunt C.D. et al., 1992).

Роль цинку у перебігу вагітності, розвитку плода

В антенатальний період цинк надходить в організм плода трансплацентарно (Одинаева Н.Д. і соавт., 2002). 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 (Goldenberg R.L., Tamura T., 1996; Щеплягина Л.А., 2001).

У 13–18% вагітних із дефіцитом цинку відмічають вади розвитку дитини (гідроцефалія, синдактилія, дефекти формування нервової трубки, діафрагмальні грижі, вади розвитку серця) (Скальный А.В., 2002). Надлишок цинку проявляється ембріоцидною дією і перинатальною смертністю (Watkins S.M., German J.B., 2002; Руденко І.В., 2009).

Протизапальна та антиалергічна дія цинку

Результатом вивільнення гістаміну, гепарину, повільнореагуючої субстанції та кінінів із гранулоцитів є алергічна реакція. В гранулах базофільних гранулоцитів і мастоцитів знаходиться цинк (Barrett J.T., 1978), юни якого стабілізують клітинні мембрани і попереджують дегрануляцію мастоцитів за рахунок утворення меркаптідів з тіоловими групами протеїнів плазматичних мембран та інгібування ферментів аденозинтрифосфатази і фосфоліпази А₂, що контролюються цинком (Bor N.M. et al., 1980).

Вплив цинку на функціонування підшлункової залози

Цинк відіграє важливу роль у діяльності підшлункової залози, процесах зв'язування інсуліну з гепатоцитами, синтезу ліпопротеїнів. Внаслідок недостатності цього елемента порушується толерантність до глюкози (Garg V.K. et al., 1994; Isbir T. et al., 1994).

Противірусні властивості цинку

Результати експериментів, проведених в 1973 р. дослідником Брюсом Корантом, свідчать про властивість цинку пригнічувати процеси реплікації вірусів. Стосовно риновірусів цинк є блокаторм процесу поліпептидного розщеплення. Застосування цинку в будь-якій фазі вірусної реплікації негайно припиняє формування нового вірусу. Інші метали також були тестовані на антивірусну активність, але лише цинк у нетоксичних концентраціях чинив пряму антивірусну дію (Korant B.D. et al., 1974). Цинк виявляє противірусний ефект на вірус простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типу, ентеровірус 70 та інші (Esposito J.J., Obljeski J.F., 1976; Gaby A.R., 2006).

Рекомендована добова доза

Оптимальна інтенсивність потрапляння цинку в організм людини 10–15 мг/добу (Емсли Дж. 1993; Скальный А.В. 2004).

Дефіцит цинку

Низьке щоденне надходження цинку до організму (1 мг/добу та менше) швидко призводить до його дефіциту з огляду

на занадто незначні запаси в організмі, особливо у дітей. Клінічна маніфестація дефіциту настає на тлі тривалого і вираженого дефіциту мікроелементу. Головними і найбільш достовірними клініко-метаболическими показниками такого дефіциту є зниження концентрації металотіонеїнів — транспортних білків цинку в крові і підвищення рівня мікроелементу в плазмі крові (сироватці) на тлі прийому лікарських препаратів або харчових добавок, багатих на цинк (Щеплягіна Л.А. и соавт., 2002). Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, величини оптимального надходження цинку до організму наведені у **табл. 1**. Період напіввиведення цинку — 245 діб, поріг токсичності — 600 мг/добу (Агаджанян Н.А., Скальный А.В., 2001).

Дефіцит цього біметалу виникає з багатьох причин: внаслідок неправильного харчування, порушення процесу всмоктування слизовою оболонкою кишечника, неадекватного або порушеного зв'язування цинку з альбумінами, недостатнього засвоєння цинку клітинами, конкурування його з іншими металами (наприклад з кальцієм або кадмієм), дотримання дієти з високим вмістом клітковини, що погіршує всмоктування цинку, порушує синтез трансферину, функціонування підшлункової залози, перебіг діареї та ін. (Tiber A.M., Mukherjee M.D., 1982).

Підвищений ризик розвитку дефіциту цинку відмічають у вегетаріанців, хворих на цукровий діабет, осіб, які зловживають алкоголем, а також у спортсменів (Prasad A.S., 1991).

Основними ознаками дефіциту цинку є дратівливість, втомлюваність, гіперреактивність, депресивні стани, схильність до алкоголізму, зниження гостроти зору, порушення відчуття смаку та запаху, зниження апетиту, діарея, зменшення маси тіла, зниження Т-клітинного імунітету, зниження запліднювальної властивості сперматозоїдів, зниження сексуальної активності, імпотенція у чоловіків, підвищення ризику розвитку аденоми передміурової залози.

Застосування цинку у дерматології

У переважній більшості пацієнтів виникнення звичайних вугрів супроводжується дефіцитом цинку, який відіграє важливу патогенетичну роль — пригнічує діяльність сальних залоз, знижує фосфатазну активність нейтрофільних гранулоцитів (Hillström L. et al., 1977). Також ефективне місцеве застосування цинку в поєднанні з антибіотикотерапією при вуграх звичайних — цинк діє як протизапальний засіб. Крім того, цинк можна ефективно застосовувати для лікування хворих з гніздовою і злоякісною алопецією, з приводу генералізованого свербіжу після відміни довготривалої кортикостероїдної терапії. Результати досліджень свідчать, що появу пушкового волосся та початок росту волосся відзначають через кілька місяців після початку терапії. Цей період може збільшуватися в осіб, яким раніше проводили

системне або місцеве лікування глюкокортикостероїдними засобами. Курс лікування пацієнтів зі злоякісною алопецією може тривати 3–4 роки.

У **табл. 2** представлені сполуки цинку, які застосовуються у медичній практиці, їх фармакологічні властивості та показання до застосування. У **табл. 3** та на **рисунок** — кількісний аналіз лікарських форм препаратів цинку, що наявні на фармацевтично-

му ринку України, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drz.kiev.ua>).

Перспективи вивчення властивостей наноцинку

Пошук і розробка сучасних високо-ефективних лікарських засобів проводяться серед нових функціональних і поліфунк-

Таблиця 1

Вік	Величина оптимального споживання цинку	
	Популяційна група	Кількість, мг/добу
Вік	До 6 міс	3
	Від 6 міс до 1 року	5
	Від 1 до 6 років	10
	Старше 10 років і дорослі	15
Вагітні		20–25

Таблиця 2

Сполуки цинку, які застосовуються у медичній практиці, їх фармакологічні властивості та показання до застосування			
Діюча речовина	Лікарська форма	Дія	Показання
Цинку оксид	Мазь, крем, паста	Пом'якшувальна, захисна, в'яжуча, адсорбуюча, антисептична дія, зменшує вираженість ексудативних процесів	Лікування і профілактика дерматиту, попрістості, пелюшкового висипу, екземи, пролежнів
Цинку сульфат	Таблетки, очні краплі		Дефіцит цинку, шкірні захворювання (ексфолювативний дерматит, псоріаз). Кератит, кон'юнктивіт
Цинку гіалуронат	Гель	Антибактеріальна, протигрибкова, в'яжуча та протизапальна дія	Лікування вугрових висипів
Цинку піритіонат	Крем, аерозоль, шампунь	Антибактеріальна, протигрибкова, в'яжуча та протизапальна дія, пригнічує проліферацію епітеліальних клітин шкіри	Різні форми псоріазу, дерматитів, екземи, запальні реакції шкіри, шкірний свербіж, підвищене лущення шкіри, себорея волосистої частини голови, різнобарвний лишай

Таблиця 3

Лікарські форми препаратів, що містять цинк	
Лікарська форма	Кількість зареєстрованих препаратів
Таблетки	66
з яких монокомпонентних препаратів цинку	1
Капсули	24
Мазь	8
Паста	4
Гель	2
Крем	3
Розчин для зовнішнього застосування	2
Розчин для перорального застосування	1
Краплі для перорального застосування	1
Ін'єкційні розчини	—
Шампунь	4
Спрей, аерозоль	2
Супозиторії	6
Очні краплі	2
Порошок (для зовнішнього застосування)	8
Усього	133

Рисунок



ціональних сполук, зокрема наноматеріалів, отриманих шляхом нанотехнологій, визначених сучасним науковим світом як сукупність прийомів і методів, що застосовуються при створенні, вивченні, виробництві й застосуванні структур, функціональні властивості яких визначаються впорядкованими фрагментами розміром від 0,1 до 100 нм, з новими хімічними, фізичними та біологічними властивостями (Чекман І.С. та співавт., 2012).

Зацікавленість нанотехнологіями, в першу чергу, пов'язана з можливістю отримання речовин з фізико-хімічними властивостями, відмінними від звичайних сполук. Вивчення унікальних характеристик наноматеріалів дає можливість розробляти нові підходи і технології у медицині, фізіології, нутриціології, фармакології, сільському господарстві та інших сферах діяльності людини. Найбільш своєрідною особливістю наносистем є можливість регулювати фізичні характеристики матеріалів, змінюючи розмір і форми частинок на нанорівні, що може призвести до зміни властивостей раніше відомих сполук і відкрити нові можливості до їх застосування (Чекман І.С., 2010).

Найперспективнішими для медицини є наночастинки оксиду заліза, міді, цинку, срібла, золота, титану, розмір яких становить 5–60 нм (Савченко Д.С. та співавт., 2011).

Наночастинки оксиду цинку (ZnO) були використані в сонцезахисних кремах, покритті і фарбах завдяки своїй високій ефективності поглинання ультрафіолету і прозорістю для видимого світла. ZnO наночастинки чинять сильну антибактеріальну дію відносно широкого спектра мікроорганізмів. Антибактеріальний механізм ZnO знаходиться в стадії дослідження. Можливо, фотокаталітичне утворення перекису водню є одним з основних механізмів антимікробної дії. Також на гальмування росту мікроорганізмів впливають проникнення наночастинок у бактеріальну мембрану та подальше руйнування при контакті з наночастинками оксиду цинку. Було висловлено припущення, що Zn²⁺-іонне зв'язування з мембранами мікроорганізмів може продовжити лаг-фази мікробного циклу росту.

Суперечливі результати були отримані з приводу впливу розміру часток на антибактеріальну активність ZnO (Li Q. et al., 2008). Встановлено, що менші частинки ZnO більш токсичні, ніж більші, але ефект незалежний від розміру був виявлений в іншому дослідженні (Franklin N.M. et al., 2007).

S.E. Cross та співавтори (2007) вивчали проникнення наночастинок сонцезахисного крему крізь шкіру людини. Проникнення нового прозорого сонцезахисного засобу, що містить наночастинки оксиду цинку, крізь епідерміс людини визначали за допомогою електронної мікроскопії для визначення розташування наночастинок. В епідерміс проникає менше ніж 0,03% цинку. Частинки не були виявлені в роговому шарі епідермісу за допомогою електронного мікроскопа. Це дає можливість припустити, що через епідерміс людини проникає мінімальна кількість наночастинок.

Антимікробні властивості наночастинок оксиду цинку

N. Jones та співавтори (2008) вивчали антибактеріальну активність суспензії наночастинок ZnO стосовно широкого спектра мікроорганізмів. В результаті використання колоїдної суспензії наночастинок розміром 30 нм було встановлено відсутність значного гальмування росту мікроорганізмів при використанні MgO, TiO₂, CuO та CeO₂, але значне гальмування росту при використанні Al₂O₃ (близько 50%) і ZnO (>50%).

Для ультрадисперсних порошоків ZnO і нанопорошків ZnO зниження темпів росту (близько 50%) не виявлено. Однак наночастинкам ZnO з меншим розміром вдалося зменшити ріст колонії майже на 99% (Li Q. et al., 2008).

L. Zhang та співавтори (2007) також провели аналогічні дослідження з використанням нанорідин ZnO. Результати показали, що ZnO-нанорідини виявляють бактеріостатичну активність щодо кишкової палички. Антибактеріальна активність підвищується зі збільшенням концентрації наночастинок та зменшенням розміру частинок. У дослідженні концентрація частинок виявилася більш важливою, ніж їх розмір. Результати також показали, що використання двох типів диспергаторів, поліетиленгліколю і полівінілпіролідону, незначно впливає на антибактеріальну активність нанорідин ZnO, але підвищує стабільність суспензії. За допомогою сканувальної електронної мікроскопії встановлено, що наявність наночастинок ZnO ушкоджує мембрани стінки бактерій. Електрохімічні вимірювання виявили пряму взаємодію між наночастинками ZnO і мембраною бактерій при високій концентрації оксиду цинку (Zhang L et al., 2007).

Наночастинки металів проявляють виражену біологічну активність, в тому числі бактеріостатичну та бактеріцидну дію. Враховуючи виняткову роль заліза та цинку у життєдіяльності організмів та їх необхідність для процесів регенерації тканин, можна припустити, що ці елементи мають ранозагоєвальні властивості, прискорюючи регенерацію ушкодженої шкіри. Тим не менш, у літературі є лише окремі дані щодо впливу екзогенного заліза та цинку на загоєвання ран. Дотепер багато питань стосовно дії суспензій наночастинок металів не гнійну рану маловивчені, тому вони актуальні.

У Саратовському науково-дослідному інституті травматології та ортопедії проведено дослідження із використанням наночастинок металів у лікуванні експериментальних гнійних ран (Бабушкіна І.В., 2011).

Використовувалися наночастинки міді, заліза та цинку, отримані плазмохімічним методом при дії плазменним струменем з температурою 5000–6000 °К.

Експериментальна оцінка ефективності застосування суспензії наночастинок металів в ізотонічному розчині проведена в дослідгах на тваринах (білих щурах-самцях лінії «Вістар») на моделі інфікованої *Staphylococcus aureus* рани і у порівнянні з контрольною групою, де використовув-

вався ізотонічний розчин без наночастинок. На ранову поверхню щоденно протягом 14 днів накладали стерильні серветки, змочені суспензією наночастинок заліза, міді, цинку в ізотонічному розчині у концентрації 0,01 мг/мл. Була вивчена зміна площі гнійної рани у експериментальних тварин під дією суспензії наночастинок металів порівняно з контрольною групою тварин.

У всіх моделях експерименту на 1-шу добу після моделювання гнійної рани середня площа ран становила 400 мм². Застосування суспензій в ізотонічному розчині наночастинок металів для лікування гнійних ран приводило до зміни площі ран у експериментальних тварин. Дослідження показали, що в контрольній групі тварин площа ран до 14-ї доби зменшилась на 110 мм². У групі тварин, яких лікували суспензією наночастинок міді, відбулося повне загоєння рани до 14-ї доби. При місцевій дії суспензії наночастинок цинку вже до 7-ї доби лікування площа рани скоротилася на 269 мм², до 14-ї доби — на 327 мм², що є статистично достовірним відносно контрольної групи. Застосування суспензії наночастинок заліза викликало зменшення площі ран до 14-ї доби на 192 мм².

Аналіз даних про зменшення площі рани під дією суспензії наночастинок металів свідчить про їх позитивну дію на процес загоєння рани. Встановлено, що найкоротший строк загоєння — при використанні суспензії з наночастинками міді; дещо менша швидкість загоєння — при застосуванні наночастинок цинку. Регенерувальна дія наночастинок заліза була значно менше вираженою, але достовірно відрізнялася від контрольної групи.

Дослідження гострої токсичності наночастинок цинку оксиду

Пероральний шлях введення

B. Wang та співавтори (2008) досліджували гострий токсичний вплив наночастинок цинку оксиду на здорових дорослих мишах. У результаті досліджень встановлено, що органами-мішенями для накопичення наночастинок цинку розміром 20–120 нм є печінка, серце, селезінка, підшлункова залоза та кістки. Біохімічні та патофізіологічні дослідження показали, що немає суттєвої різниці у виявленні токсичного ефекту частинки цинку оксиду розміром 20 та 120 нм. Наприклад, підвищення в'язкості крові може бути спричинене прийомом частинок цинку розміром 20 нм.

Набряк та дегенерацію гепатоцитів, запалення підшлункової залози найчастіше відмічають при лікуванні мишей наночастинками цинку оксиду розміром 20 нм. Виявлено дозозалежний ефект патологічних ушкоджень шлунка, печінки, серця та селезінки при застосуванні частинок цинку розміром 120 нм, однак при прийомі вищих доз частинок розміром 20 нм зафіксовано зменшення пошкоджувальної дії на печінку, селезінку та підшлункову залозу (Wang B. et al., 2008).

Інгаляційний шлях введення

При ендотрахеальному закапуванні наночастинок цинку у високих дозах (5 мг/кг маси тіла) або тонкодисперсного порошку оксиду цинку відмічають запальні процеси у легенях.

Z. Liu та співавтори (2008) виявляли гостру токсичність наночастинок цинку оксиду при ендотрахеальному введенні. Гістологічні дослідження показали запалення легень, проліферацію та потовщення стінки альвеол, які виявлено у легенях всіх піддослідних мишей. При підвищенні дози ураження ставали більш серйозними.

Ендотрахеальне введення наночастинок цинку оксиду спричиняє запалення легень і помітне зменшення маси тіла, що супроводжується анемією (Liu Z. et al., 2008).

Висновки

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

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

Цинк входить до складу багатьох вітамінно-мінеральних комплексів, призначених для всіх груп населення. Препарати, що містять цинк, проявляють імуномодельовальну, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, противугреву дію.

Наночастинок цинку оксиду мають виражені антибактеріальні властивості, зокрема відносно *Staphylococcus aureus*, а також антибактеріальні, протизапальні та регенеративні властивості у лікуванні експериментальних гнійних ран.

Список використаної літератури

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. (1991) Микроэлементозы человека. Медицина, Москва, 496 с.

Агаджанян Н.А., Скальный А.В. (2001) Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. КМК, Москва, 83 с.

Бабушкина И.В. (2011) Наночастицы металлов в лечении экспериментальной гнойной ран. Саратовский научно-медицинский журнал, 2: 530–533.

Бойко М.І., Бойко О.М. (2011) Роль цинку у функціонуванні репродуктивної системи. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 15–16: 55.

Ершов Ю.А., Попков В.А. Берлянд А.Э., Книжник А.Э. (2000) Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов. Высшая школа, Москва, 558 с.

Марушко Ю.В. (2009) Значення мікроелементів і змін умісту окремих мікроелементів для клінічної практики. Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 4/1: 40–41.

Марушко Ю.В., Асонов А.О. (2011) Роль дефіциту цинку у клінічній практиці (огляд літератури, особисті дані та міркування). Новая медицина тысячелетия, 3: 2–9.

Одинаева Н.Д., Язык Г.В., Скальный А.В. (2002) Цинк и здоровье детей раннего возраста: пособие для врачей. КМК, Москва, 30 с.

Руденко І.В. (2009) Роль макро-, мікроелементів у розвитку природжених вад. Досягнення біології та медицини, 1: 94–98.

Савченко Д.С., Курапов Ю.А., Воронін Є.П., Чекман І.С. (2011) Допоміжні речовини у розробці лікарських засобів: фармакологічні, фармацевтичні та технологічні аспекти. Запорозький медичний журнал, 5: 122–129.

Скальный А.В. (2002) Микроэлементы и здоровье детей. КМК, Москва, 134 с.

Скальный А.В. (2004) Химические элементы в физиологии и экологии человека. Мир, Москва, 216 с.

Чекман І.С. (2010) Нанофармакологія. ПВП «Задруга», Київ, 422 с.

Чекман І.С., Ульберг З.Р., Маланчук В.О. та ін. (2012) Нанонаука, нанобіологія, нанофармація. Поліграф плюс, Київ, 328 с.

Щеплягина Л.А. (2001) Цинк в педиатрической практике. Медпрактика, Москва, 84 с.

Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. (2002) Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16: 730–733.

Эмсли Дж. (1993) Элементы. Пер. с англ. Мир, Москва, 258 с.

Barrett J.T. (1978) Textbook of Immunology. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 320 p.

Bor N.M., Oner G., Sezer V. et al. (1980) Zinc and copper deficiency in patients with allergic diseases and treatment with zinc sulfate. Preliminary report. New Istanbul Contrib. Clin. Sci., 13(1): 58–59.

Bozym R.A., Chimenti F., Giblin L.J. et al. (2010) Free zinc ions outside a narrow concentration range are toxic to a variety of cells in vitro. Exp. Biol. Med. (Maywood), 235(6): 741–750.

Brätter P., Forth W., Fresenius W. et al. (1992) Mineralstoffe und Spurenelemente. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Verlag Bertelsmann Stiftung, Gütersloh.

Bush I.M. et al. (1974) Zinc and the prostate. Presented at the annual meeting of the American Medical Association, Chicago.

Cross S.E., Innes B., Roberts M.S. et al. (2007) Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. Skin Pharmacol. Physiol., 20(3): 148–154.

Esposito J.J., Obljeski J.F. (1976) Enterovirus type 70 virion and intracellular proteins. J. Virol., 18(3): 1160–1162.

Franklin N.M., Rogers N.J., Apte S.C. et al. (2007) Comparative toxicity of nanoparticulate ZnO, bulk ZnO, and ZnCl₂ to a freshwater microalga (*Pseudokirchneriella subcapitata*): the importance of particle solubility. Environ. Sci. Technol., 41(24): 8484–8490.

Gaby A.R. (2006) Natural remedies for Herpes simplex. Altern. Med. Rev., 11(2): 93–101.

Garg V.K., Gupta R., Goyal R.K. (1994) Hypozincemia in diabetes mellitus. J. Assoc. Physicians India, 42(9): 720–721.

Goldenberg R.L., Tamura T. (1996) Prepregnancy weight and pregnancy outcome. JAMA, 275(14): 1127–1128.

Hillström L., Pettersson L., Hellbe L. et al. (1977) Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. Br. J. Dermatol., 97(6): 681–684.

Hunt C.D., Johnson P.E., Herbel J., Mullen L.K. (1992) Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. Am. J. Clin. Nutr., 56(1): 148–157.

Isbir T., Tamer L., Taylor A., Isbir M. (1994) Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes. Diabetologia, 26(1): 41–45.

Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.J.M. (1978) The Elements Composition of Human Tissues and Body Fluids. Verlag Chemie, Weinheim—New York.

Iyengar V., Woittiez J. (1988) Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. Clin. Chem., 34(3): 474–481.

John E., Laskow T.C., Buchser W.J. et al. (2010) Zinc in innate and adaptive tumor immunity. J. Transl. Med., 8: 118.

Jones N., Ray B., Ranjit K.T. et al. (2008) Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. FEMS Microbiol. Lett., 279(1): 71–76.

Korant B.D., Kauer J.C., Butterworth B.E. (1974) Zinc ions inhibit replication of rhinoviruses. Nature, 248(449): 588–590.

Li Q., Mahendra S., Lyon D.Y. et al. (2008) Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications. Water Res., 42(18): 4591–4602.

Liu Z., Wang X., Wang H. et al. (2008) Acute toxicity of nano-sized zinc oxide in ICR mice via intratracheal instillation. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 4: 360–364.

Netter A., Hartoma R., Nahoul K. (1981) Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. Arch. Androl., 7(1): 69–73.

Pais I., Benton Jones J. (1997) The Handbook of Trace Elements. St. Lucie Press, Boca Raton.

Prasad A.S. (1991) Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. Am. J. Clin. Nutr., 53(2): 403–412.

Prasad A.S. (2008) Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Mol. Med., 14(5–6): 353–357.

Prasad A.S. (2009) Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care, 12(6): 646–652.

Prasad A.S. et al. (1976) Trace Elements in Human Health and Disease. Vol. I. Academic Press, New York, pp. 391–413.

Reinherz E.L., Schlossman S.F. (1980) Current concepts in immunology: Regulation of the immune response — inducer and suppressor T-lymphocyte subsets in human beings. N. Engl. J. Med., 303(7): 370–373.

Risby T.H. et al. (1979) Ultratrace Metal Analysis in Biological Sciences and Environment. Advances in Chemistry Series, No 172. American Chemical Society, Washington D.C.

Sandstead H.H. (1991) Zinc deficiency. A public health problem? Am. J. Dis. Child., 145(8): 853–859.

Stout M.G. et al. (1981) Minerals, Trace Elements and Cancer. In: Newell G.R., Ellison N.M. (Eds.) Nutrition and Cancer: Etiology and Treatment. Raven Press, NY, pp. 243–271.

Tiber A.M., Mukherjee M.D. (1982) Clinical manifestations of zinc deficiency. Am. Fam. Physician, 26(2): 167–172.

Truong-Tran A.Q., Carter J., Ruffin R.E. et al. (2001) The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. Biometals, 14(3–4): 315–330.

Wang B., Feng W., Wang M. et al. (2008), Acute toxicological impact of nano- and submicroscaled zinc oxide powder on healthy adult mice. Journal of Nanoparticle Research, 10(2): 263–276.

Watkins S.M., German J.B. (2002) Metabolics and biochemical profiling in drug discovery and development. Curr. Opin. Mol. Ther., 4(3): 224–228.

Zhang L., Jiang Y., Ding Y. et al. (2007) Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). Journal of Nanoparticle Research, 9(3): 479–489.

Цинк и нанозинк: свойства, применение в клинической практике

І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, А.Д. Руденко, Ю.В. Марушко, Т.Г. Грузина, Л.С. Резниченко, С.Н. Дыбова, А.И. Гребельник

Резюме. В статье приведен обзор физиологической роли цинка на разных этапах жизни и развития человека, фармакологических свойств препаратов, содержащих соли цинка, и их применения в терапии некоторых заболеваний. Препараты, содержащие цинк, проявляют иммуномодулирующую

щее, антибактериальное и противогрибковое, противовоспалительное действие. Проведен обзор методов синтеза наночастиц цинка, их токсичности, биологической и антибактериальной активности. Перспективы применения в медицинской практике новых фармацевтических препаратов, содержащих наночастицы цинка, свидетельствуют об актуальности разработки методов их синтеза путем новых нанобиотехнологий. Наночастицы цинка оксида обладают выраженными антибактериальными свойствами, в частности по отношению к *Staphylococcus aureus*. Наночастицы цинка проявили антибактериальные, противовоспалительные и регенеративные свойства в лечении экспериментальных гнойных ран.

Ключевые слова: цинк, нанозинк, дефицит цинка, физиологическая роль, фармакологическая активность.

Zinc and nanozinc: properties, application in clinical practice

I.S. Chekman, Z.R. Ulberg, A.D. Rudenko, Yu.V. Marushko, T.G. Grusina, L.S. Reznichenko, S.M. Dybkova, A.I. Grebelnik

Summary. Article represents review of the physiological role of zinc on different stages of the human life and development, pharmacological properties of the drugs containing zinc salts, and their application in treatment of some diseases. Zinc-containing medicines show immunomodulatory, antibacterial and antifungal activity, anti-inflammatory, anti-acne effect. The methods of synthesis of nanozinc particles and their toxicity, biological and antibacterial activity are summarized. Future prospects of application in medical practice of new drugs contain-

ing nanoparticles of zinc point on actuality of development of new methods of nanozinc particles synthesis via new nanotechnological techniques. Nanoparticles of zinc oxide have shown anti-bacterial properties, in particular in respect of *Staphylococcus aureus*. Nanoparticles of zinc have shown anti-bacterial, anti-inflammatory and regenerative properties in the treatment of experimental septic wounds.

Key words: zinc, nanozinc, zinc deficiency, physiological role, pharmacological activity.

Адреса для листування:

03057, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра фармакології та клінічної фармакології
E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk
Одержано 30.07.2012

Реферативна інформація

Увеличение количества пищевых волокон в рационе питания снижает риск инсульта



Британские ученые из Университета Лидс (University of Leeds) в ходе нового метаанализа, результаты которого представлены онлайн в журнале «Stroke», доказали, что увеличение количества пищевых волокон в ра-

ционе питания приводит к снижению риска возникновения инсульта. Точные механизмы выявленной зависимости не до конца понятны, однако ученые полагают, что это может быть связано с тем, что люди, употребляющие большее количество пищевых волокон, чаще придерживаются здорового образа жизни.

Рацион питания современного человека в большинстве случаев не содержит достаточного количества пищевых волокон. Например, в США женщины в среднем употребляют их в количестве 13 г/сут, а мужчины — 17 г/сут вместо рекомендованных 21–15 и 30–38 г/сут соответственно.

Растворимые пищевые волокна (камеди, пектины, гемицеллюлоза) в желудочно-кишечном тракте преобразуются в гель, и тем самым, замедляют скорость всасывания отдельных нутриентов, способствуя длительному ощущению сытости и, как результат — уменьшению массы тела. Кроме того, под воздействием бактериальной ферментации в присутствии крахмала и растворимых пищевых волокон в толстом кишечнике синтезируется большое количество короткоцепочечных жирных кислот, которые подавляют синтез холестерина в печени и снижают его уровень в плазме крови. Таким образом, наличие в рационе питания пищевых волокон благоприятно воздействует на два фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии — повышенный уровень холестерина и избыточную массу тела.

В данном метаанализе рассмотрены данные 8 исследований, проведенных в США, странах Северной Европы, Австралии и Японии. В них изучено влияние употребления дополнительных доз пищевых волокон на состояние здоровых людей, с контролем возникновения у них случаев инсульта.

Отмечено, что при повышении уровня потребления пищевых волокон риск возникновения инсульта значительно снижался. Так, если рацион питания содержал дополнительные 7 г/сут пищевых волокон, в целом относительный риск возникновения

опасного сосудистого заболевания составлял 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–0,98). Это означает, что каждые дополнительные 7 г/сут пищевых волокон снижали риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта на 7%. Исследователи подсчитали, что 7 г пищевых волокон содержится в порции бобовых или в двух порциях фруктов, таких как яблоки или апельсины.

Уровень употребления пищевых волокон некоторыми участниками составил >25 г/сут, однако риск возникновения инсульта у таких лиц авторы исследования склонны оценивать с осторожностью. Отмечена некоторая гетерогенность исследований, включенных в метаанализ. Так, в двух из них присутствовало статистически значимое снижение риска возникновения ишемического инсульта при повышенном потреблении пищевых волокон. Еще в одном исследовании ученые заметили лишь тенденцию к снижению риска. Риск геморрагического инсульта также снижался при повышенном потреблении пищевых волокон, причем каждые дополнительные 4 г/сут снижали его на 6%.

Данные о протекторном влиянии нерастворимых пищевых волокон оказалось невозможно проанализировать. Только в одном исследовании указывалось на снижение риска возникновения инсульта при увеличении их доли в рационе питания. В ходе остальных никаких ассоциаций не выявлено. Источниками пищевых волокон в каждом исследовании были разные виды пищевых продуктов, что также сделало невозможным их анализ с целью определения оптимального.

Авторы подчеркивают, что в ходе работы они учитывали возраст участников, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, уровень употребления алкоголя и пол. Другие факторы риска, которые также оказывают влияние на развитие инсульта (курение, нерегулярность занятий спортом, несбалансированное питание), не учитывали.

Исследователи подчеркивают, что полученные результаты указывают на необходимость увеличения количества пищевых волокон в рационе питания каждого человека, однако существующих на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы с уверенностью сказать, какие именно волокна и из каких продуктов оказывают наиболее выраженное протекторное действие.

Phend C. (2013) Dietary Fiber Nibbles Down Stroke Risk. MedPage Today. March 28 (www.medpagetoday.com/Cardiology/Prevention/38144).

Threapleton D.E., Greenwood D.C., Evans C.E.L. et al. (2013) Dietary fiber intake and risk of first stroke: A systematic review and meta-analysis. Stroke, March 28 [Epub ahead of print].

Юлія Котиківич

Новые данные не подтверждают дигоксинассоциированный риск повышенной смертности у больных с фибрилляцией предсердий



Одна исходная база данных, две исследовательские группы — и два абсолютно разных вывода относительно безопасности применения дигоксина при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

В новом *post hoc* анализе исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) не подтвердились данные о связи применения дигоксина с повышенным риском смертности или госпитализации у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП.

Новые данные, опубликованные 16 апреля 2013 г. онлайн в «European Heart Journal», противоречат данным анализа 2012 г. по исследованию AFFIRM, согласно которому применение дигоксина ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин.

По мнению ученых из Университета Алабамы в Бирмингеме (University of Alabama), США, различие в выводах является результатом применения двух разных методологий при анализе полученных данных.

Новые данные убеждают пациентов в отсутствии оснований для паники и прекращения приема препарата без консультации с доктором. Это особенно важно для пациентов с сердечной недостаточностью, второе показание для приема дигоксина, поскольку данные других исследований, в том числе, исследования DIG (Digitalis Investigation Group), показали, что прекращение приема дигоксина повышает риск госпитализации по поводу декомпенсации сердечной деятельности.

Полученные данные имеют исключительную важность, поскольку сердечная недостаточность, например в США, является ведущей причиной госпитализации и повторной госпитализации для застрахованных в программе Medicare, и, согласно новому законодательству в рамках реформирования здравоохранения США, больницы сталкиваются со штрафными санкциями на миллионы долларов за избыточное количество повторных госпитализаций пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

«Посредине страны»

В 2004 г. исследователи AFFIRM опубликовали данные о повышении риска смертности на 42% при применении дигоксина. Эти результаты были представлены, что называется, «посредине страны», так что никто не обратил на них внимание.

Однако в анализе исследования AFFIRM, проведенном в 2012 г. учеными из Университета Кентукки (University of Kentucky), Лексингтон, США, показано, что применение дигоксина повышает риск общей смертности на 41%, на 35% — риск кардиоваскулярной смертности и на 61% — риск смертности от аритмии.

Представленные данные привлекли к себе новую волну внимания, в том числе средств массовой информации, что вызвало определенную тревогу среди врачей и пациентов.

В результате, некоторые клинические центры прекратили применение дигоксина у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью, несмотря на то что он был рекомендован к применению у лиц с данными заболеваниями в национальных руководствах.

Наиболее приемлемое объяснение дигоксинассоциированной смертности, по данным двух предыдущих исследований, может заключаться в том, что применение дигоксина рассматривалось как времязависимая переменная. При этом методе оценивают лечение на протяжении периода наблюдения, исходя из допущения, что изменения в лечении носят случайный характер. Однако в случае с дигоксином пациенты могли получать дигоксин только при наличии сердечной недостаточности или в случае вновь развившейся сердечной недостаточности, вторым по значимости после ФП показанием для применения дигоксина.

Если дигоксин признан неэффективным в связи с тем, что сердечная недостаточность повышает риск смерти, это результат проявления сердечной недостаточности, а не воздействия препарата. В группе пациентов, принимавших дигоксин, было практически в 3 раза больше лиц с сердечной недостаточностью.

Ученые проанализировали риск смертности на фоне приема дигоксина в обсервационном исследовании с применением метода анализа индексов соответствия. В исследовании AFFIRM 4060 пациентов с ФП были рандомизированы по принципу ритм-контроля, или контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Из них 1377 пациентов получали дигоксин в качестве инициальной терапии, 1329 — дигоксин не получали.

В рамках метода анализа индексов соответствия сравнивали 878 пар пациентов, применявших и не применявших дигоксин. В течение 3,4 года наблюдения не отмечено сколько-нибудь значимого влияния приема дигоксина на общую смертность, госпитализацию по любым причинам или на развитие случаев нефатальной аритмии.

«Ложь, наглая ложь и статистика»

Именно используя это широко известное высказывание, комментируют результаты ученых из Университета Алабамы в Бирмингеме их коллеги из других исследовательских центров, подтверждая обоснованность и убедительность их выводов по сравнению с первоначальными данными исследования AFFIRM. Вместе с тем, справедливо отмечено, что обе работы имеют общий недостаток — отсутствие анализа показателей концентрации дигоксина в плазме крови, поскольку именно уровень дигоксина в крови может быть ответом на все разночтения по поводу целесообразности и безопасности применения дигоксина, а также по поводу его дозировки и длительности применения.

Полученные данные в отношении ФП расходятся в выводах, но нет причин сомневаться в их различиях, поскольку существует проблема наложения двух заболеваний — ФП и сердечной недостаточности, как в диаграмме Венна.

Возможно, обсуждаемая разница в выводах, — это всего лишь много шума из ничего, поскольку целью исследования на сегодняшний день должна стать оценка уровня дигоксина в крови. В частности, у лиц пожилого возраста, — а большинство пациентов с ФП являются таковыми — дигоксин имеет узкое терапевтическое окно с повышенным риском перехода в токсическую дозу.

Повышенный риск отсутствует

Исследователи отметили открытость «European Heart Journal», предоставившего группе ученых возможность публикации ретрактовки данных исследования AFFIRM, хотя материалы были подвержены серьезной критике многими рецензентами, включая статистиков. После многочисленных проверок материалы были приняты к публикации, что, несомненно, является позитивным событием как для аритмологии, так и для пациентов.

Вместе с тем, противоречивость результатов вносит путаницу и определенное недоверие в среду врачей и пациентов. Для многих из них до сих пор остается не ясным, какие результаты исследования считать правильными, но у них, по крайней мере, появилась возможность выбора и принятия собственного решения.

Клиницисты должны следовать клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ФП, согласно которым дигоксин рекомендован как один из ЧСС-контролирующих препаратов, доза которого должна быть снижена у больных пожилого возраста. Назначение дигоксина у таких пациентов должно быть дифференцировано, с учетом степени компенсации сердечной деятельности, возраста и уровня артериального давления.

Благодаря полученным данным дигоксин снова «в игре», и, похоже, эра дигоксина не заканчивается, хотя дискуссии о безопасности и эффективности его применения будут продолжаться еще достаточно долго.

Collins J.F., Egan D., Yusuf S. et al. (2003) Overview of the DIG trial. *Control. Clin. Trials*, 24(6 Suppl): 269S–276S (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643073>).

Gheorghide M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D. et al. (2013) Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from *post hoc* propensity-matched analysis of the AFFIRM trial (<http://eurheartj.oxfordjournals.org>).

O'Riordan M. (2013) Debating digoxin in AF: New analysis suggests no mortality risk. *HeartWire*, April 18 (<http://www.theheart.org/article/1530577>).

Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P. et al. (2012) Increased mortality among patients taking digoxin: Analysis from the AFFIRM study (<http://eurheartj.oxfordjournals.org>).

Ольга Федорова