

УДК 546.47 + 547.1'147

## **БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ЦИНКУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ І ТВАРИН**

*Г. Л. Антоняк<sup>1,3</sup>, О. В. Важненко<sup>2</sup>, В. Д. Бовт<sup>2</sup>, О. М. Стефанишин<sup>3</sup>, Н. Є.  
Панас<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Львівський національний університет ім. І. Франка

<sup>2</sup>Запорізький національний університет

<sup>3</sup>Інститут біології тварин НААН

<sup>4</sup>Львівський національний аграрний університет

*У статті проаналізовано сучасні наукові роботи, що стосуються обміну і біологічної ролі цинку в організмі людини і тварин. Наведені дані свідчать про те, що біологічна роль цинку в організмі значною мірою реалізується через участь у синтезі та стабілізації нуклеїнових кислот і білків, процесах енергетичного обміну, проліферації та диференціювання клітин, підтриманні антиоксидантного статусу. Результати численних досліджень свідчать про те, що цинк необхідний для підтримання цілісності клітин, збереження інтегральної структури та функції їхніх мембран. Цинк відіграє захисну роль за умов впливу на організм різноманітних патогенних чинників.*

**Ключові слова:** ЦИНК, МЕТАБОЛІЗМ, МЕТАЛОТІОНЕЇНИ, ZIP-ТРАНСПОРТЕРИ

### **Біокомплекси цинку: їхня роль і локалізація в клітинах**

Цинк, хімічний елемент побічної підгрупи другої групи періодичної системи, — один із незамінних мікроелементів, який посідає друге місце після заліза за розповсюдженням в організмі людини і тварин та участю в метаболічних процесах [1].

У клітинах цинк, здебільшого, присутній у складі стійких біокомплексів, у яких він координаційно міцно зв'язаний з ендogenousними органічними лігандами. Це зумовлюється високою здатністю мікроелемента утворювати хелатні структури. Останні, як відомо, утворюються в тих випадках, коли метал розташований між атомами-донорами електронів, якими найчастіше є атоми азоту, кисню, сірки. Утворенням таких сполук опосередковується роль цинку в функціонуванні різних біологічних систем [2, 54]. Необхідно зазначити, що здатність цинку до утворення біокомплексів супроводжується відносною безпечністю цього мікроелемента для біомолекул. Значною мірою це зумовлюється відсутністю прооксидантних

властивостей, притаманних металам із змінною валентністю (залізо, мідь та інші). Водночас такі властивості сприяють транспорту і метаболізму цинку в організмі та здійсненню його біологічних функцій у клітинах [3, 4].

Особливо важливу роль цей мікроелемент відіграє в складі молекул білків. Цинк є структурним компонентом або необхідний для каталітичної активності понад 200 металоферментів, задіяних у різних метаболічних шляхах (ДНК- та РНК-полімерази, дегідрогенази, карбоксипептидази, фосфатаза, супероксиддисмутаза, алкогольдегідрогеназа, піруваткарбоксилаза та багато інших) [5]. Таким чином, біологічна роль цинку в організмі значною мірою реалізується через участь у синтезі та стабілізації нуклеїнових кислот і білків, процесах енергетичного обміну, проліферації та диференціювання клітин, підтриманні антиоксидантного статусу.

У молекулах металоферментів цинк може входити до складу активного центру і брати участь в утворенні фермент-цинк-субстратних комплексів. За таких умов взаємодія ферменту і субстрату неможлива без катіонів цинку. У деяких випадках за допомогою  $Zn^{2+}$  підтримується необхідна для активності ферменту конформація активного центру. Це інший тип металоферментів, у яких від'єднання  $Zn^{2+}$  спричиняє порушення структури активного центру, що ускладнює взаємодію з субстратом [6, 7].

Крім того, цинк входить до складу великої групи неферментних металопротейнів, у молекулах яких катіони мікроелемента беруть участь у стабілізації вторинної та третинної структур [8]. Утворення таких комплексів з катіонами цинку необхідне для здійснення специфічних функцій низки білків.

Нині відомо, що в організмі людини і тварин цинк-залежні білки акумулюються в цитоплазмі та різних органелах клітин (ядро, ендоплазматичний ретикулум, секреторні пухирці Гольджі, мітохондрії). Особливу увагу привертають функції металопротейнів у ядрі, де виявляється значна частка внутрішньоклітинного цинку. Локалізація в ядрі асоційованих із цинком білків передбачає участь мікроелемента в життєво важливих для клітини процесах (відтворення генетичної інформації, поділ, ріст і диференціювання). Результати досліджень, здійснених упродовж останніх десятиріч, свідчать, що цинк-вмісні функціональні домени входять до складу молекул численних факторів транскрипції (як і деяких інших груп білків). Цинк-вмісні домени, так звані «цинкові пальці», складаються з 30 амінокислотних залишків, розташованих навколо іона цинку. Ці ділянки опосередковують процеси зв'язування транскрипційних факторів з молекулою ДНК та їхню участь у контролюванні функціональної активності генів [9].

У низці експериментальних досліджень встановлено, що «цинкові пальці» відіграють роль у взаємодіях білків, що містять ці домени, з молекулами РНК та молекулами інших білків [10]. Такі дані пояснюють роль цинку в конформаційних змінах хроматину та інших молекулярних механізмах, пов'язаних із процесами транскрипції та реплікації ДНК, проліферації, диференціювання та апоптозу клітин [10–12].

За умов надходження до клітин значна частка цинку акумулюється в складі молекул специфічних, багатих на цистеїн, білків — металотіонеїнів (МТ), здатних зв'язуватись також і з іншими металами. Вивченню металотіонеїнів людини і тварин присвячена велика кількість експериментальних робіт [13, 14]. З їх результатів відомо, що ці білки відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу  $Zn^{2+}$ , захисті клітин від шкідливого впливу високих концентрацій катіонів цього металу та детоксикації інших, високотоксичних, хімічних елементів (таких як Cd, Hg, As) [15, 16]. Крім того,

молекули металотіонеїнів здатні взаємодіяти з вільними радикалами, інактивуючи їх, а отже, виконують в організмі антиоксидантну функцію.

За структурою металотіонеїни — це дводоменні білки молекулярною масою 6–7 kDa, які складаються, в середньому, з 61 залишка амінокислот [17]. Вони характеризуються відсутністю ароматичних амінокислот і наявністю 20 залишків цистеїну в складі молекули. Просторова орієнтація цих залишків зумовлює високу спорідненість молекул МТ до катіонів цинку та кадмію. Крім того, з залишками цистеїну в молекулі металотіонеїну можуть зв'язуватись інші елементи, перш за все, мідь, а також ртуть і арсен, внаслідок чого зменшується токсичність останніх щодо біологічних структур [15].

Показано, що утворенням координаційних зв'язків із залишками цистеїну з металотіонеїном може зв'язуватись 7 моль металу на 1 моль МТ. За фізіологічних умов один із доменів МТ ( $\alpha$ -домен) зв'язується з чотирма атомами Zn, а другий ( $\beta$ -домен) — з трьома атомами Cu або обидва домени зв'язуються з атомами Zn. За наявності в середовищі кадмію сім атомів цього елемента може зв'язатись із молекулою металотіонеїну [15]. Півперіоди функціонування комплексу Zn-МТ становить 18–25 годин, а комплексу цього білка з кадмієм (Cd-МТ) — від 60 годин до трьох діб.

Синтез молекул металотіонеїнів відбувається в клітинах різних тканин організму людини і тварин. Загалом відомі чотири ізоформи металотіонеїну (МТ-I–МТ-IV). Структуру молекул цих ізоформ у клітинах людини визначають принаймні 15 генів, розміщених у 16-й хромосомі. Однак, лише три з них визначають структуру молекул МТ-II, МТ-III і МТ-IV, а всі решта — структуру МТ-I [18, 15].

Що стосується тканинної специфічності металотіонеїнів, то, як свідчать результати досліджень, лише дві ізоформи, а саме МТ-I і МТ-II, синтезуються й функціонують в усіх клітинах ссавців [15, 19]. Ці білки функціонально рівнозначні, а синтез їхніх молекул регулюється за допомогою однакових механізмів. Інші ізоформи специфічно синтезуються в деяких клітинах. Так, молекули МТ-III виявляються, головним чином, у клітинах мозку, а МТ-IV — у верхніх нашаруваннях епітеліальних клітин. У плаценті відбувається експресія генів усіх чотирьох ізоформ металотіонеїну. У людини найбільш інтенсивно відбувається експресія гена МТ-II, в зв'язку з чим близько 50 % усіх молекул металотіонеїну представлено цією ізоформою [15].

Відомо, що цинк належить до потужних індукторів синтезу металотіонеїну в клітинах органів і тканин організму [17, 20]. Однак у клітинах печінки кадмій є багатократно ефективнішим індуктором синтезу цього білка, ніж цинк [17, 3]. Крім того, рівень синтезу металотіонеїнів у клітинах людини і тварин зростає під впливом інших важких металів, а також певних чинників, таких як оксидативний стрес, перегрівання організму, поранення, опромінення, умови гіпоксії [21–23], деяких цитокінів, зокрема IL-1 [22], IL-6 [24], TNF- $\alpha$  [25], IFN- $\gamma$  [8].

Обмін цинку і МТ у клітинах тісно пов'язаний [14]. Установлено, що металотіонеїни локалізуються, головним чином в цитоплазмі клітин. Водночас ці білки виявлені в клітинних органелах (ядро, мітохондрії), а також у позаклітинному середовищі [26]. Зокрема, металотіонеїни виявляються в сироватці крові, сечі, бронхоальвеолярному просторі, синусоїдах печінки, середовищі запального ураження тканин, а також в середовищі культивування клітин [27]. Показано, що позаклітинні металотіонеїни здійснюють значний імуномодулюючий ефект в організмі та *in vitro* [3, 28, 29]. Проте молекулярні механізми цього ефекту майже нез'ясовані. У літературних джерелах наявні дані про те, що металотіонеїн проявляє істотну

хемотаксичну активність для клітинних ліній і лейкоцитів, а наявність цього білка впливає на рухливість клітин у стресовому середовищі [26]. Тому вважають, що металлотіонейн може бути важливою мішенню для терапевтичного лікування запальних процесів в організмі.

#### **Абсорбція цинку в травному тракті людини і тварин**

До організму людини і тварин цинк надходить, головним чином, через травний тракт — з продуктами харчування та кормом. У процесі травлення цей елемент вивільняється з їжі в формі катіонів, які можуть зв'язуватися з ендogenousними лігандами і транспортуватися до ентероцитів дванадцятипалої і тонкої кишок [30]. З ентероцитів цинк потрапляє в кров і через ворітну вену надходить до печінки, а потім — у системний кровообіг та переноситься до інших органів і тканин. У плазмі крові, де цинк зв'язаний, головним чином, з альбуміном, виявляється лише 0,1 % від загального вмісту цього мікроелемента в організмі [29]. Ця частка цинку використовується для швидкого забезпечення потреб тканин.

Значна кількість ендogenousного цинку надходить у просвіт тонкої кишки шляхом постпрандіального виділення з підшлункової залози і підлягає повторному всмоктуванню в кров. Процес реабсорбції забезпечує надходження цинку, необхідного для підтримання гомеостазу цинку в клітинах, що має важливе значення в регулюванні балансу цього мікроелемента [31].

Підтримання вмісту цинку в організмі людини і тварин регулюється рівнем абсорбції та реабсорбції в кишечнику, а також рівнем екскреції, яка здійснюється через шлунково-кишковий тракт, видільну систему, з потом, злущеним епітелієм шкіри [32, 19]. Близько половини всього цинку, який виводиться з організму, виділяється через травний тракт (з жовчю, екскретами підшлункової залози, секреторним матеріалом та епітелієм кишок).

На процес абсорбції цинку в тонкому кишечнику впливає багато чинників, зокрема, вміст цього мікроелемента в харчових продуктах і наявність у складі їжі інших компонентів, у тому числі білків, харчових волокон, фітинової кислоти, кальцію, заліза, органічних кислот тощо [33]. Рівень всмоктування цинку з окремих продуктів харчування становить, зазвичай, 18–20 мкмоль, тоді як поглинання його з водних розчинів може досягати рівня 80–100 мкмоль [28]. За низького вмісту цього мікроелемента в раціоні всмоктування цинку в тонкому кишечнику відбувається більш ефективно, що супроводжується вищим рівнем акумуляції цинку в клітинах тканин [33, 30].

Наявність у їжі тваринних білків сприяє збільшенню абсорбції цинку, хоча окремі білки можуть діяти по-різному, наприклад, казеїн проявляє найменший вплив на поглинання цинку порівняно з іншими джерелами білка. Слід також зазначити, що білок є основним харчовим джерелом цинку, тому за підвищення вмісту білка в їжі рівень надходження цинку збільшується [34].

Солі фітинової кислоти (фітати), які містяться в основних рослинних продуктах харчування (крупі, рис, бобові рослини), проявляють сильний інгібуючий вплив на абсорбцію цинку з компонентів харчування [35, 31]. Особливо це стосується таких форм фітатів, як інозитолгексафосфат та інозитолпентафосфат. Фосфатні групи цих сполук з'єднуються з катіонами цинку, утворюючи міцні нерозчинні комплекси, що ускладнює всмоктування мікроелемента. Фітати можуть утворювати комплекси також із цинком, який ендogenousно виділяється в середовище тонкого кишечника з підшлункової залози, і гальмувати процес його реабсорбції [31]. Вважають, що саме тому тривале перебування на рослинних дієтах може призводити до розвитку

дефіциту цинку в організмі людини [28, 36]. Рослинні харчові волокна також негативно впливають на процес абсорбції цинку. Зазвичай це пов'язано з тим, що волокна, які входять до складу продуктів харчування, здебільшого, містять фітати [35, 37]. Відомо, що в сільських жителів близько 60-70% цинку надходить з рослинною їжею з високим вмістом фітатів. У зв'язку з цим рівень абсорбції цинку в них менший, а співвідношення молярного вмісту фітату і цинку вище, ніж у жителів міської місцевості [38]. Добовий рівень надходження цинку становить в середньому 5,2 мг і 7,3 мг, відповідно, для жінок і чоловіків, які проживають в сільських районах [21].

Вміст у їжі двовалентних металів певним чином впливає на всмоктування цинку в шлунково-кишковому тракті людини і тварин [39, 46]. Зокрема, кальцій може гальмувати процес абсорбції цинку з продуктів, особливо рослинного походження [41, 42]. Причина полягає в тому, що цей елемент має схильність до утворення нерозчинних комплексів з фітатом і цинком, гальмуючи процес абсорбції останнього.

Між кальцієм і цинком існує певний антагонізм також і на рівні акумуляції в клітинах [43]. Речовини, які зв'язуються з кальцієм, зменшуючи його мобільність, сприяють підвищенню концентрації цинку в клітинах [43]. Проте, в іншому дослідженні показано, що збільшення рівня надходження  $\text{Ca}^{2+}$  до клітин може супроводжуватись зростанням внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Zn}^{2+}$ , оскільки катіони цинку можуть надходити й через чутливі до потенціалу  $\text{Ca}^{2+}$ -канали [12]. Наприклад, встановлено збільшення вмісту цинку в клітинах міокарда у лабораторних тварин з гіпертрофічною кардіоміопатією та спадковою м'язовою дистрофією (за цих розладів відзначено внутрішньоклітинне перевантаження клітин  $\text{Ca}^{2+}$ ) [44]. У дослідженнях, проведених у 80-х роках ХХ ст., показано, що введення заліза у складі неорганічних сполук зменшує рівень засвоєння цинку в організмі людини [23]. Проте, згодом встановлено, що гальмівний ефект проявляється лише за високих співвідношень між вмістом заліза і цинку після надходження заліза у фармакологічних дозах. Водночас збагачення залізом продуктів харчування не впливає на процес абсорбції цинку [45].

За даними А. Скального, цинк і мідь взаємно гальмують абсорбцію один одного у кишечнику [40]. Вірогідно, що фізіологічний антагонізм міді та цинку відбувається частково на рівні зв'язування з молекулами металотіонеїну. Як відомо, цинк – активніший індуктор синтезу цього білка, ніж мідь, а катіони міді, навпаки, утворюють міцніші комплекси з металотіонеїном. У зв'язку з цим за умов вживання помірних доз препаратів цинку спостерігають утворення Cu-МТ та зниження рівня надходження цього елемента до крові [47]. Існування певного фізіологічного антагонізму між катіонами  $\text{Zn}^{2+}$  і  $\text{Cu}^{2+}$  підтверджують й інші автори [49, 7, 40].

Потрібно зауважити, що на процес всмоктування цинку в травному тракті істотно впливає наявність у їжі кадмію, певна кількість якого може надходити до організму людини і тварин з продуктами живлення (зернові та інші рослинні продукти) [3, 50]. Відомо, що катіони  $\text{Zn}^{2+}$  і  $\text{Cd}^{2+}$  є аналогами щодо хімічних властивостей, а під час абсорбції між ними виникають антагоністичні взаємодії. Кадмій, навіть у низьких концентраціях, пригнічує абсорбцію катіонів цинку та призводить до порушень у метаболізмі цього мікроелемента. Водночас низький вміст цинку в організмі та нестача  $\text{Zn}^{2+}$  в продуктах харчування посилює абсорбцію  $\text{Cd}^{2+}$  та акумуляцію токсичного важкого металу в клітинах тканин.

У низці досліджень показано, що деякі хелатори (наприклад, EDTA), підвищують біологічну доступність цинку та рівень абсорбції цього мікроелемента в травному тракті [51]. Такі ефекти зумовлюються, головним чином, тим, що EDTA сприяє вивільненню цинку з фітат-цинкових комплексів та утворює міцніші

комплекси з цим мікроелементом завдяки високій константі зв'язування з катіонами металу. Всередині ентероцита відбувається дисоціація Zn-EDTA комплексу, що супроводжується асоціацією цинку з іншими лігандами і транспортуванням через базолатеральну мембрану клітин. Вважають, що деякі амінокислоти (гістидин, метіонін) та органічні кислоти (зокрема, лимонна кислота) також сприяють процесу всмоктування цинку в кишечнику людини і тварин [24, 48].

#### **Акумуляція цинку в тканинах та клітинах**

Після абсорбції в травному тракті цинк надходить до клітин органів і тканин, де відбувається акумуляція мікроелемента. Підтримання клітинного гомеостазу цинку забезпечується функціонуванням транспортерів, які належать до двох родин переносників металів: ZIP-білки (SLC39a) і ZnT-білки (SLC30a). Установлено, що ZIP-транспортери сприяють притоку цинку в цитозоль з позаклітинного середовища або з внутрішньоклітинних компартментів, а ZnT забезпечують відтік цинку з цитозолу до зовнішньої поверхні клітин або до внутрішньоклітинних органел [52]. В організмі ссавців родина ZIP-транспортерів складається з 14 білків, а родина ZnT-транспортерів — з 10 білків [51]. Крім того, вважають, що одним із можливих механізмів мембранного транспорту  $Zn^{2+}$  є потенціал-залежні  $Ca^{2+}$  канали [12].

В організмі людини і тварин цинк відкладається, переважно, у печінці та скелетних м'язах [53]. Тридцять відсотків від загального вмісту цинку в організмі міститься в кістковій тканині, внаслідок резорбції якої може поповнюватись вміст мікроелемента в крові [54, 55].

Цільна кров містить цинк у концентрації 600–800 мкг/100 мл, причому головна частка мікроелемента (85 %) міститься в еритроцитах. У плазмі виявляється 12 %, а в лейкоцитах — 3 % вмісту цинку в крові [56]. Оскільки кількісний вміст лейкоцитів у крові приблизно в 1000 разів менший, ніж еритроцитів, то, відповідно, концентрація цинку в цих клітинах більш ніж на порядок вища, ніж в еритроцитах.

Деякі клітини здатні накопичувати цинк у більших, ніж інші клітини, концентраціях [6]. Зокрема, значну кількість цинку акумулюють  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса, де цей мікроелемент бере участь у формуванні гексамерних комплексів інсуліну в секреторних гранулах [57].

Окрім  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців, цинк нагромаджують клітини базальних відділів кишкових крипт (клітини Панета), епітелію кінцевих відділів передміхурової залози, сітківки ока, нейрони головного мозку (гіпокампа), гранулоцити крові і кісткового мозку [6, 58]. Концентрація цинку в цих клітинах, в середньому, на два-три порядки вища, ніж вміст мікроелемента в інших клітинах організму.

Виявити присутність цинку в зазначених клітинах можна за допомогою цитохімічних реакцій з дитизоном, 8-(п-толуолсульфоніламіно)-хіноліном (8-ТСХ) та іншими хелантами-хромофорами [6, 58]. Механізм цитохімічних реакцій ґрунтується на тому, що в клітинах, які можна назвати акумуляторами цинку, цей елемент слабкіше зв'язаний з біолігандами, ніж в інших клітинах. Внаслідок цього цинк стає доступним для цитохімічного визначення реагентами, які утворюють комплекси з  $Zn^{2+}$  з константами стабільності вищими, ніж такі у біолігандів. У клітинах, в яких цинк цитохімічно не визначається, детекцію цього металу вдається здійснити за допомогою дитизону і 8-ТСХ лише на озолених зрізах — сподограмах.

Результати багатьох експериментальних робіт свідчать про застосування цитохімічних методів дослідження вмісту цинку в різних структурах головного мозку [51], зокрема, у нейронах [8]. За допомогою авторадіографічного аналізу, із

застосуванням дитизону, сульфиду срібла цинк виявлено в синаптичних пухирцях гіпокампу, де, як вважають, цей елемент акумулюється у формі комплексу із нейромедіатором глютаміновою кислотою, подібно до цинк-інсулінового комплексу в секреторних гранулах  $\beta$ -інсулоцитів [49]. Найбільша кількість цинку міститься в хілусі, полях СА3 і СА4 амонтового рогу, менше цинку — у зубчастій фасції і ще менше — у полі СА2. Зовсім не виявляється цинк у полі СА1 [6].

В епітелії кінцевих відділів передміхурової залози цинк також виявляється за допомогою цитохімічного аналізу. Установлено, що цей метал акумулюється, головним чином, у секреторних гранулах, які концентруються в апікальній частині епітеліальних клітин. Позитивну реакцію на наявність цинку дає і секреторний матеріал, що знаходиться у просвіті відділів. Виявляють цинк і в сім'яній рідині та сперматозоїдах [59].

Цитохімічними методами цинк виявляється в гранулоцитах крові та кістковому мозку [40]. На основі біохімічного визначення вмісту цього елемента в лейкоцитах А. Prasad зробив висновок про те, що вміст цинку в нейтрофільних гранулоцитах може бути індикатором стану його обміну в організмі людини [60]. У цьому сенсі методи цитохімічного визначення вмісту цинку в гранулоцитах крові мають переваги над біохімічними методами, оскільки відрізняються простотою, швидкістю та вимагають для аналізу незначної кількості (кількох крапель) крові. За допомогою електронної мікроскопії показано, що цинк акумулюється у секреторних гранулах клітин [61, 62].

У значній концентрації цей мікроелемент виявляється в сітківці та судинній оболонці ока, особливо в її райдужній частині [61]. Цитохімічним аналізом цинк виявляється також у клітинах базальних відділів кишкових крипт [63, 64].

#### **Роль цинку в фізіологічних процесах**

У наукових джерелах наявна велика кількість робіт, присвячених аналізу фізіологічної ролі цинку в організмі людини і тварин [65]. Як відомо, цинк бере участь у багатьох молекулярних внутрішньоклітинних процесах і характеризується регуляторним впливом на проліферацію, диференціацію та функціональну активність різних типів клітин. Це зумовлює і фізіологічні ефекти мікроелемента, а саме: вплив на процеси росту і розвитку організму, функціонування імунної, нервової, статевої та інших систем [66]. Зокрема, існує залежність між обміном цинку в організмі та станом серцево-судинної і дихальної систем [67]. Цей мікроелемент необхідний для репродуктивної функції, функціонування шкіри та слизових оболонок, кісткової тканини, зорового та смакового аналізаторів, органів травлення і підшлункової залози [68]. Підшлункова залоза бере участь у підтриманні гомеостазу цинку [69], вивільняючи  $Zn^{2+}$  у кишковий тракт, звідки відбувається реабсорбція мікроелемента в періоди дефіциту цинку [70, 71].

Установлено, що за умов діабету порушується обмін цинку, особливо в  $\beta$ -клітинах панкреатичних острівців [52]. Розвиток діабету супроводжується дегрануляцією інсулоцитів і втратою цинку [72]. Це явище послугувало підкріпленням положення про роль цинку в інкреторній функції підшлункової залози. Таке припущення виникло після того, як було показано, що інсулін, виділений із підшлункової залози, містив певну кількість цинку, а також після того, як гістохімічно виявили цинк у панкреатичних  $\beta$ -клітинах [17]. Згодом цей мікроелемент в острівцях підшлункової залози виявили різними цитохімічними методами, способом електронної мікроскопії, біохімічним аналізом [4]. Показано, що під час голодування, яке пригнічує секреторну функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин, вміст цинку в них підвищується, а за умов навантаження глюкозою, специфічним

стимулятором секреції інсуліну, навпаки знижується [86]. Відтак установлено, що цинк і молекули інсуліну накопичуються у формі комплексу всередині секреторних гранул панкреатичних  $\beta$ -клітин, причому два іони цинку здатні зв'язувати шість молекул інсуліну з утворенням гексамера [74].

Цинк необхідний для підтримання імунного статусу [75, 76], а його нестача в організмі, переважно, супроводжується станом імунодефіциту [77]. Значною мірою регуляторна роль цього мікроелемента опосередковується наявністю цинку в складі гормону тимусу — тимуліну [77, 78]. Крім того, цинк безпосередньо впливає на функціональну активність лімфоцитів та інших лейкоцитів крові [44, 79].

Результати численних досліджень свідчать про те, що цинк необхідний для підтримання цілісності клітин, збереження інтегральної структури та функції їхніх мембран [80]. Як відомо, в стабілізації цих структур беруть участь не лише механізми взаємодії між молекулами білків і ліпідів, але й механізми захисту цих біомолекул від оксидативного пошкодження активними формами кисню (АФК). Серед ферментів-антиоксидантів важливе місце займають внутрішньоклітинні та позаклітинні Cu/Zn-супероксиддисмутази (Cu/Zn-СОД), інтенсивність синтезу та каталітична активність яких залежить від біологічної доступності обох важливих мікроелементів — цинку і міді. Отже, в складі Cu/Zn-СОД цинк є важливим антиоксидантом [65]. За умов, коли споживання цинку з продуктами харчування неадекватне або екскреторні втрати мікроелемента перевищують рівень його споживання, може відбуватися пригнічення процесів антиоксидантного захисту та розвиток в організмі оксидативного стресу [73].

Цинк відіграє захисну роль за умов впливу на організм різноманітних патогенних чинників [60]. Відомо, що зменшення вмісту цинку в плазмі крові часто виявляється під час гострих або хронічних захворювань, а також у відповідь на стрес, який розвивається внаслідок фізичного навантаження або під впливом екстремальних зовнішніх чинників [81].

Зокрема, зменшення вмісту цинку в плазмі виявляють під час перегрівання організму [73]. Подібне явище спостерігають у хворих на ревматоїдний артрит [81], алкогольний цироз печінки [82, 52], у пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю [67], у випадках ушкодження тканин мозку, нирки, легень або серця [83]. Вважають, що вміст цинку в плазмі знижується внаслідок інтенсивного надходження мікроелемента до пошкоджених тканин, оскільки такий ефект супроводжується активацією синтезу металотіонеїну, збільшенням рівня експресії та активності Cu/Zn-супероксиддисмутази в клітинах пошкодженого органу.

Однак, результати цитохімічного аналізу свідчать про те, що гострий і хронічний стреси зумовлюють різні внутрішньоклітинні ефекти, а саме: гострий стресовий стан організму призводить до накопичення в клітинах цинку, а за умов хронічного стресу вміст цинку в них знижений, що може зумовлювати порушення внутрішньоклітинних метаболічних процесів [84].

#### **Наслідки нестачі цинку та порушень обміну мікроелемента в організмі людини і тварин.**

Порушення обміну цинку або дефіцит цього мікроелемента в організмі людини і тварин зумовлює погіршення стану здоров'я аж до розвитку важких захворювань. Це зумовлюється участю цинку в підтриманні належної структури та функції великої кількості білків, необхідних для діяльності органів і систем [60]. Різноманітні наслідки дефіциту цинку є свідченням важливої ролі, яку елемент відіграє у фундаментальних біологічних процесах.

Відомо, що нестача цього незамінного мікроелемента в організмі людей зумовлюється різними чинниками і становить не лише медико-біологічну, але й соціально-економічну проблему [85]. Певну роль у розвитку цинк-дефіцитних станів відіграють також і особливості харчування [86].

#### **Біологічні ефекти нестачі цинку в організмі**

У багатьох дослідженнях встановлено, що нестача цинку призводить до розвитку цілого ряду патологічних змін в організмі людини і тварин. Вони проявляються, перш за все, в ураженні імунної системи (зменшення маси лімфоїдної тканини тимусу, лімфовузлів, селезінки, мигдалин та кількісного вмісту лейкоцитів, пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів та низки реакцій гуморального імунітету), пригніченні статеві функції, розвитку шкірних захворювань з порушенням загоєння ран, погіршенні зору; у дітей — у затримці процесів росту та статевого дозрівання [65].

Типовими клінічними ознаками недостатності цинку в організмі є сповільнення росту, гіпогонадізм, зміни стану шкіри, алергічні реакції, відсутність апетиту, летаргія. У Новій Зеландії та Північній Америці виразна аліментарна цинкова недостатність була виявлена у хворих, що перебували на тривалому парентеральному живленні. Пізніше нестачу цинку спостерігали у людей з порушеннями всмоктувальної здатності кишечника, у хворих на хронічні захворювання печінки і нирок, серповидно-клітинну анемію.

Аліментарна недостатність цинку розвивається, якщо вміст мікроелемента в раціоні і/або рівень всмоктування в кишечнику низький, а також внаслідок порушень у гомеостатичних механізмах, коли організм втрачає здатність утилізувати в достатній кількості екзогенний і зберігати ендогенний цинк [36]. У відповідь на дефіцит цинку у харчовому раціоні рівень мікроелемента в плазмі та запаси в тканинах зменшуються, що супроводжується зменшенням вмісту металотіонеїну (МТ) в клітинах та зниженням активності Cu/Zn-СОД в плазмі. Такі явища особливо небезпечні за умов, коли організм перебуває в стані стресу, хвороби, депресії, під впливом різноманітних несприятливих або й токсичних чинників навколишнього середовища [81, 73].

Показано, що ризик розвитку недостатності цинку вищий у літніх людей, ніж у молодих [87], що пов'язане з меншим рівнем споживання цинку, зниженням ефективності абсорбції та збільшенням екскреції мікроелемента з віком [31]. Високий ризик розвитку дефіциту цинку в організмі вагітних жінок та годувальниць. Зокрема, у матерів, що годують, відбувається резорбція кісток і зменшення вмісту цього елемента в кістковій тканині [88].

Легку і помірну недостатність цинку часто виявляють у відносно здорових грудних дітей і дітей старшого віку в країнах що розвиваються, а також в індустріально розвинених країнах [33].

До інших груп населення, схильних до розвитку нестачі цинку, належать вегетаріанці, а також мешканці техногенно навантажених територій [40]. Такий стан може розвиватись в організмі також і у випадку прийому деяких лікарських засобів.

*H. L. Antoniuk, O. V. Vazhnenko, V. D. Bovt, O. M. Stefanyshyn, N. E. Panas*

#### **BIOLOGICAL ROLE IN HUMANS AND ANIMALS**

##### **S u m m a r y**

In the article the modern scientific works related to metabolism and biological role of zinc in humans and animals were analysed. These data indicate that the biological role of zinc in the body is largely realized through participation in the synthesis and stabilization of

nucleic acids and proteins, the processes of energy metabolism, proliferation and differentiation of cells, maintaining antioxidant status. Results of numerous studies indicate that zinc is required for maintenance of cell integrity, preserving the integral structure and function of their membranes. Zinc plays a protective role under a variety of effects on the pathogenic factors.

Г. Л. Антоняк, О. В. Важненко, В. Д. Бовт, О. М. Стефанышин, Н. Е. Панас

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

#### А н н о т а ц и я

В статье проанализированы современные научные работы, касающиеся обмена и биологической роли цинка в организме человека и животных. Приведенные данные свидетельствуют о том, что биологическая роль цинка в организме в значительной мере реализуется через участие в синтезе и стабилизации нуклеиновых кислот и белков, процессах энергетического обмена, пролиферации и дифференцировки клеток, поддержании антиоксидантного статуса. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что цинк необходим для поддержания целостности клеток, сохранения интегральной структуры и функции их мембран. Цинк играет защитную роль в условиях воздействия на организм различных патогенных факторов.

1. *Vallee B. L.* Zinc metallochemistry and biochemistry / B. L. Vallee, D. S. Auld // *EXS.* — 1995. — Vol. 73. — P. 259–277.
2. *Nordberg G. F.* Metallothionein in plasma and urine of cadmium workers / G. F. Nordberg, J. S. Garvey, C. C. Chang // *Environ. Res.* — 1982. — Vol. 28, № 1. — P. 179–182.
3. *Brzóska M. M.* Interactions between cadmium and zinc in the organism / M. M. Brzóska, J. Moniuszko-Jakoniuk // *Food Chem. Toxicol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 967–980.
4. *Vallee B. L.* Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology / B. L. Vallee // *Biofactors.* — 1988. — Vol. 1. — P. 31–36.
5. *Маянский А. Н.* Апоптоз: начало будущего / А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. А. Абаджиди, М. И. Заславская // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 1997. — № 2. — С. 88–94.
6. *Єщенко Ю. В.* Вміст цинку в клітинах при різних функціональних станах інсулярного апарата підшлункової залози : автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. біол. наук: спец. 03.00.13. «Фізіологія людини та тварин» / Ю. В. Єщенко. — К., 2004. — 20 с.
7. *Зайцева О. В.* Еколого-гігієнічні аспекти оптимізації профілактичних заходів щодо охорони здоров'я людини від дії шкідливих хімічних факторів / О. В. Зайцева, В. І. Жуков, М. Г. Щербань // *Екологічний вісник.* — 2004. — № 1. — С. 12–13.
8. *Frederickson C. J.* Zinc-containing neurons / C. J. Frederickson, D. W. Moncrieff // *Biol. Signals.* — 1994. — Vol. 3, № 3. — P. 127–139.
9. *Torriglia A.* On the use of Zn  $^{2+}$  to discriminate endonucleases activated during apoptosis / A. Torriglia, E. Chaudun, Y. Courtois, M. F. Counis // *Biochemie.* — 1997. — Vol. 79, № 7. — P. 435–438.
10. *Poncellet D. A.* Functional and lysis of ZNF85 KRAB zinc finger protein, a member the highly homologous ZNF91 family / D. A. Poncellet, E. J. Bellerfroid, P. V. Blastiaens et al. // *DNA Cell Biol.* — 1998. — Vol. 17, № 11. — P. 931–943.
11. *Li Y.* Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300/CBP, and Sp1 / Y. Li, T. Kimura, R. W. Huyck et al. //

- Mol Cell Biol. — 2008. — Vol. Jul. 28, № 13. — P. 4275–4284.
12. *Sensi S. L.* Rethinking the excitotoxic ionic milieu: the emerging role of Zn<sup>2+</sup> in ischemic neuronal injury / S. L. Sensi, J. M. Jeng // *Curr Mol Med.* — 2004. — Vol. 4. — P. 87–111.
13. *Rana S. V.* Metallothionein induced by cadmium or zinc inhibits lipid peroxidation in rats exposed to dimethylnitrosamine / S. V. Rana, A. Kumar // *Arch. Hig. Rad. Toksikol.* — 2000. — Vol. 51, № 3. — P. 279–286.
14. *Saito S.* The effect of cadmium on zinc in liver and in metallothionein / S. Saito // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 94, № 3. — P. 265–270.
15. *King J. C.* Zinc. In: *Modern Nutrition in Health and Disease* (10th ed.) / J. C. King, R. J. Cousins; edited by Shils M. E., Shike M., Ross A. C. et al. // Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. — 2005. — P. 271–285.
16. *Palmiter R. D.* Protection against zinc toxicity by metallothionein and zinc transporter 1 / R. D. Palmiter // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, № 14. — P. 4918–4923.
17. *Nordberg M.* Toxicological aspects of metallothionein / M. Nordberg, G. F. Nordberg // *Cell Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 451–463.
18. *Moffatt P.* Metallothionein in physiological and physiopathological processes / P. Moffatt, F. Denizeau // *Drug Metab. Rev.* — 1997. — Vol. 29. — P. 261–307.
19. *Andrews G. K.* Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions / G. K. Andrews // *Biochem Pharmacol.* — 2000. — Vol. 1, № 59(1). — P. 95–104.
20. *Laity J. H.* Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal-response element binding transcription factor-1 (MTF-1) / J. H. Laity, G. K. Andrews // *Arch Biochem Biophys.* — 2007. — Vol. Jul 15, № 463(2). — P. 201–210.
21. *Li Y.* The zinc-sensing mechanism of mouse MTF-1 involves linker peptides between the zinc fingers / Y. Li, T. Kimura, J. H. Laity, G. K. Andrews // *Mol Cell Biol.* — 2006. — Vol. Aug. 26, № 15. — P. 5580–5587.
22. *Jackson K. A.* Mechanisms of mammalian zinc-regulated gene expression / K. A. Jackson, R. A. Valentine, L. J. Coneyworth et al. // *Biochem Soc Trans.* — 2008. — Vol. Dec. 36, № 6. — P. 1262–1266.
23. *Solomons N. W.* Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc / N. W. Solomons, R. A. Jacob // *Am J Clin Nutr.* — 1981. — Vol. 34. — P. 475–482.
24. *Schroeder J.* Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures / J. Schroeder, R. J. Cousins // *Proc Natl Acad Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 3137.
25. *Sato M.* Tissue specific induction of metallothionein synthesis by tumor necrosis factor- $\alpha$  / M. Sato, M. Sasaki, H. Hojo // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* — 1992. — Vol. 75. — P. 159.
26. *Zanardo R. C.* Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation / R. C. Zanardo, V. Brancaleone, E. Distrutti et al. // *FASEB J.* — 2006. — Vol. 20, № 12. — P. 2118–2120.
27. *Peluffo H.* Cu/Zn superoxide dismutase expression in the postnatal rat brain following an excitotoxic injury / H. Peluffo, L. Acarin, et al. // *J. Neuroinflammation.* — 2005. — Vol. 2. — P. 12.
28. *Lönnerdal B.* The effects of milk and milk components on calcium, magnesium and trace element absorption during infancy / B. Lönnerdal // *Physiol. Rev.* — 1997. — Vol. 77. — P. 634–699.

29. *Marcellini F.* Psychosocial and biochemical interactions in aging: preliminary results from an Italian old sample of «Zincage» project / F. Marcellini, C. Giuli, R. Papa et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2007. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 259–269.
30. *Hunt J. R.* Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability / J. R. Hunt, J. M. Beiseigel, L. K. Johnson // *Am J Clin Nutr.* — 2008. — Vol. May, 87, № 5. — P. 1336–1345.
31. *Kim J.* Effect of dietary phytate on zinc homeostasis in young and elderly Korean women / J. Kim, H. Y. Paik, H. Joung et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — Vol. 26, № 1. — P. 1–9.
32. *Берестенко С. В.* Взаимодействие цинка и кадмия при заболеваниях мочеполовых органов / С. В. Берестенко, В. П. Стусь // *Микроэлементы в медицине.* — 2007. — Т. 8, Вып. 3. — С. 1–12.
33. *Hambidge K. M.* Measurements of zinc absorption: application and interpretation in research designed to improve human zinc nutriture / K. M. Hambidge, L. V. Miller, C. D. Tran, N. F. Krebs // *Int J Vitam Nutr Res.* — 2005. — Vol. Nov. 75, № 6. — P. 385–393.
34. *Sandström B.* Dose dependence of zinc and manganese absorption in man / B. Sandström // *Proc. Nutr. Soc.* — 1992. — Vol. 51. — P. 211–218.
35. *Bohn L.* Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding / L. Bohn, A. S. Meyer, S. K. Rasmussen // *J Zhejiang Univ Sci B.* — 2008. — Vol. 9 (3). — P. 165–191.
36. *Lönnerdal B.* Dietary factors influencing zinc absorption / B. Lönnerdal // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130, № 5S, Suppl. — P. 1378–1383.
37. *Kono S.* Molecular and pathological basis of aceruloplasminemia / S. Kono, H. Miyajima // *Biol. Res.* — 2006. — Vol. 39, № 1. — P. 15–23.
38. *Kwon I.* Dietary molar ratios of phytate: zinc and millimolar ratios of phytate x calcium: zinc in south Koreans / I. Kwon, J. Kwon // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 75. — P. 29–41.
39. *Рябов А. Д.* Біохімія металоорганічних сполук / А. Д. Рябов, С. В. Варфоломійєв // *Біохімія.* — 1990. — Т. 55, № 7. — С. 1155–1160.
40. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему // *Український медичний часопис.* — 1999. — Т. IX/X, № 5 (13). — С. 139–144.
41. *Fordyce E. J.* Phytate calcium/zinc molar ratios: are they predictive of zinc bioavailability? / E. J. Fordyce, R. M. Forbes, K. R. Robbins, et al // *J. Food Sci.* — 1987. — Vol. 52. — P. 440–444.
42. *Perales S.* Fortification of milk with calcium: effect on calcium bioavailability and interactions with iron and zinc / S. Perales, R. Barberá, M. J. Lagarda, R. Farré // *J Agric Food Chem.* — 2006. — Vol. Jun 28, № 54 (13). — P. 4901–4906.
43. *Qian Z. M.* Brain iron transport and neurodegeneration / Z. M. Qian, X. Shen // *Trend. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 103–108.
44. *Chang Y. Z.* Effects of development and iron status on ceruloplasmin expression in rat brain / Y. Z. Chang, Z. M. Qian, K. Wang // *J. Cell. Physiol.* — 2005. — Vol. 204, № 2. — P. 623–631.
45. *Whittaker P.* Iron and zinc interactions in humans / P. Whittaker // *Am J Clin Nutr.* — 1998. — Vol. 68 (suppl). — P. 442–446.
46. *Сологуб Л. І.* Мідь в організмі тварин / Л. І. Сологуб, Г. Л. Антоняк, О. М. Стефанишин // *Біологія тварин.* — 2004. — Т. 6, № 1–2. — С. 64–76.
47. *Альберт А.* Избирательная токсичность / А. Альберт. — М. : Медицина, 1998. — 432 с.

48. Антоняк Г. Л. Роль мікроелементів у регуляції гормонального статусу тварин раннього віку / Г. Л. Антоняк, Б. В. Кректун, В. В. Снітинський та ін. // Мед. хімія. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 52–56.
49. Лейкок Д. Ф. Основы эндокринологии / Д. Ф. Лейкок, П. Г. Вайс. — М. : Медицина, 2000. — 504 с.
50. Kutlu T. Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women / T. Kutlu, A. A. Karagozler, E. M. Gozukara // Biol. Trace Elem. Res. — 2006. — Vol. 114, № 1–3. — P. 7–18.
51. Drago S. R. Mineral dialyzability in milk and fermented dairy products fortified with FeNaEDTA / S. R. Drago, M. E. Valencia // J Agric Food Chem. — 2008 — Vol. 23, №. 56 (8). — P. 2553–2557.
52. Kambe T. Overview of mammalian zinc transporters / T. Kambe, Y. Yamaguchi-Iwai, R. Sasaki, M. Nagao // Cell Mol Life Sci. — 2004. — Vol. 61. — P. 49–68.
53. King J. C. Zinc. In: Modern Nutrition in Health and Disease (10th ed.) / J. C. King, R. J. Cousins ; edited by Shils M. E., Shike M., Ross A. C. et al. // Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins. — 2005. — P. 271–285.
54. Moogna B. S. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro / B. S. Moogna, D. W. Dempster // Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10, № 3. — P. 453–457.
55. Moser-Veillon P. B. Zinc needs and homeostasis during lactation / P. B. Moser-Veillon // Analyst. — 1995. — Vol. 120. — P. 895–897.
56. Коваль С. Б. Реактивні зміни циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів при фізіологічному та ускладненому гестаційному процесі / С. Б. Коваль // Фізіологічний журнал. — 2003. — № 1. — С. 67–76.
57. Cousins R. J. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals / R. J. Cousins, J. P. Liuzzi, L. A. Lichten // Journal of Biological Chemistry. — 2006. — Vol. 281. — P. 24085–24089.
58. Большая медицинская энциклопедия : в 30-ти т. / АМН СССР / гл. ред. Б. В. Петровский. — М. : Советская энциклопедия, 1986. — Т. 27. — 576 с.
59. Swain J. Prooxidant iron and copper, with ferroxidase and xanthine oxidase activities in human atherosclerotic material / J. Swain, J. M. Gutteridge // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 368. — P. 513–515.
60. Prasad A. S. Zinc deficiency in humans: a neglected problem/ A. S. Prasad // J. Am. Coll. Nutr. — 1998. — Vol. 17. — P. 542–543.
61. Hambridge K. M. Zinc deficiency in young children / K. M. Hambridge // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 65, № 1. — P. 160–161.
62. Huang E. P. Metal ions and synaptic transmission : think zinc / E. P. Huang // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, № 25. — P. 13386–13388.
63. Зозуляк В. І. Роль і зміни вмісту міді й цинку та активність залежних від них металоферментів в крові хворих на деструктивний туберкульоз / В. І. Зозуляк // Врачебное дело. — 1995. — № 5–6. — С. 97–99.
64. Малоног К. П. Забруднення атмосферного повітря промислового міста як фактор ризику для здоров'я його мешканців / К. П. Малоног, В. В. Загородній // Довкілля та здоров'я. — 2009. — № 1 (48). — С. 33–34.
65. Vallee B. L. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins / B. L. Vallee, D. S. Auld // Biochemistry. — 1990. — Vol. 29, № 24. — P. 5647–5659.
66. Cousins R. J. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals / R. J. Cousins, J. P. Liuzzi, L. A. Lichten // Journal of Biological Chemistry. — 2006. — Vol. 281. — P. 24085–24089.

67. *Arroyo M.* Micronutrients in African-Americans with decompensated and compensated heart failure / M. Arroyo, S. P. LaGuardia, S. K. Bhattacharya et al. // *Transl. Res.* — 2006. — Vol. 148. — P. 301–308.
68. *Goto T.* Long-term zinc deficiency decreases taste sensitivity in rats / T. Goto, M. Komai, H. Suzuki, Y. Furukawa // *J. Nutr.* — 2001. — Vol. 131. — P. 305–310.
69. *McClain C. J.* The pancreas and zinc homeostasis / C. J. McClain // *J. Lab. Clin. Med.* — 1990. — Vol. 116. — P. 275–276.
70. *Krebs N. F.* Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract / N. F. Krebs // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1374–1377.
71. *Van Wouwe J. P.* The role of the pancreas in the regulation of zinc status / J. P. Van Wouwe, J. J. M. Uijlenbroek // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1994. — Vol. 42. — P. 143–150.
72. *Eizirik D. L.* Beta-cell apoptosis and defence mechanisms : lesions from type 1 diabetes / D. L. Eizirik, M. Y. Darville // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, Suppl. 1. — P. 64–69.
73. *Vallee B. L.* The biochemical basis of zinc physiology / B. L. Vallee, K. H. Falchuk // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73, № 1. — P. 79–118.
74. *Greenblatt H. M.* Carboxipeptidase A: native, zinc-removed and mercury- replaced forms / H. M. Greenblatt, H. Feinberg, P. A. Tucker, G. Shoham // *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* — 1998. — Vol. 54, Pt. 3. — P. 289–305.
75. *Mocchegiani E.* Zinc deficiency and IL-6 — 174G/C polymorphism in old people from different European countries: effect of zinc supplementation. ZINCAGE study / E. Mocchegiani, R. Giacconi, L. Costarelli et al. // *Exp. Gerontol.* — 2008. — Vol. 43, № 5. — P. 433–444.
76. *Solomons N. W.* Mild human zinc deficiency produces an imbalance between cell-mediated and humoral immunity / N. W. Solomons // *Nutr. Rev.* — 1998. — Vol. 56, № 1. — P. 27–28.
77. *Бабенко Г. О.* Про роль цинку в формуванні імундепресивного ефекту імунану / Г. О. Бабенко, Ю. М. Завійський // *Фізіологічний журнал.* — 1996. — Т. 42, № 5–6. — С. 51–57.
78. *August C.* Stress associated proteins metallothionein, HO-1 and HSP 70 in human zero-hour biopsies of transplanted kidneys / C. August, J. Brockmann, T. Vowinkel et al. // *Virchows Arch.* — 2006 — Vol. 449. — P. 192–199.
79. *Tsotson G.* Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc deficient humans / G. Tsotson, C. Dendrinos-Samara, I. V. Ekaterinadon, A. H. Kortsaris // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272, Pt. 1. — P. 1002–1007.
80. *Zhang S. S.* The effect of zinc supplementation an antioxidant and lipid peroxidation status during *Brachiaria decumbens* intoxication in sheep / S. S. Zhang, M. M. Noordin, S. O. Rahman, M. J. Haron // *Vet. Hum. Toxicol.* — 2001. — Vol. 43, № 2. — P. 83–87.
81. *Mc. Loughen I. J.* Zinc in depressive disorder / I. J. Mc. Loughen, J. S. Hodge // *Acta Pchychiatr. Scand.* — 1990. — Vol. 82, № 6. — P. 451–453.
82. *Карзакова Л. М.* Особенности иммунопатологии бронхолегочных заболеваний в условиях геохимически обусловленного дефицита цинка / Л. М. Карзакова // *Микроэлементы в медицине.* — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 1–12.
83. *Wesselkamper S. C.* The role of metallothionein in the pathogenesis of acute lung injury / S. C. Wesselkamper, S. A. McDowell, M. Medvedovic et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 34. — P. 73–82.
84. *Шкуро В. В.* Еколого-гігієнічні проблеми сучасного урбанізованого міського середовища / В. В. Шкуро // *Екологічний Вісник.* — 2005. — № 4. — С. 8–10.

85. Sandstead H. H. Is zinc deficiency a public health problem? /H. H. Sandstead // Nutrition. — 1995. — Vol. 11, 1 Suppl. — P. 87–92.
86. Marcellini F. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries : Zincage study / F. Marcellini, C. Giuli, R. Papa et al. // Biogerontology. — 2006. — Vol. 7, № 5–6. — P. 339–345.
87. Maret W. The function of zinc metallothionein: A link between cellular zinc and redox state / W. Maret // J. Nutrition. — 2000. — 130, № 5. — P. 1455–1458.
88. Mohan H. Inter-relationship of zinc levels in serum and semen in oligospermic infertile patients and fertile males / H. Mohan, J. Verma, J. Singh. et al. // Indian J. Pathol. Microbiol. — 1997. — Vol. 40, № 4. — P. 451–455.

**Рецензент:** кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії живлення свиней Бучко О. М.

УДК 546.76:614.779

## БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ХРОМУ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН

Р. Я. Іскра, В. В. Влізло

Інститут біології тварин НААН

*В огляді висвітлено сучасні дані щодо біологічних властивостей хрому, його знаходження у природі, тканинах і рідинах організму. Показано роль  $Cr^{3+}$  у біологічних системах організму, досліджено біохімічні механізми його дії та підкреслюється есенціальність хрому для організму різних видів тварин. Відзначено, що сільськогосподарські тварини здатні реагувати на добавки хрому до раціону змінами метаболізму та продуктивності. На основі одержаних результатів власних досліджень і даних літератури доведено, що майже у всіх видів тварин, хром позитивно впливає на ріст їх організму, розвиток плодів, активує метаболізм глюкози та інсуліну, стимулює імунний захист і репродуктивну здатність, виявляє антистресову дію. Підкреслюється важливість експериментального обґрунтування нормування  $Cr^{3+}$  для сільськогосподарських тварин і птиці.*

**Ключові слова:** ХРОМ, ХРОМОДУЛІН, СВИНІ, ВЕЛИКА РОГАТА ХУДОБА, ПТИЦЯ, ВІВЦІ, КОНІ

У природі хром зустрічається в повітрі, воді та ґрунтах у різних ступенях окиснення, проте лише  $Cr^{3+}$  і  $Cr^{6+}$  є біологічно значимі.  $Cr^{3+}$  є найбільш стійка форма цього мікроелемента та його солей, які в основному, нерозчинні у воді (в інтервалі рН 4–11). Тривалентний хром неорганічних сполук має низький рівень адсорбції в організмі (від 0,5 до 2 %). Набагато краще з кормів адсорбується органічно зв'язана форма хрому (інколи більше 10 %), яка найчастіше зустрічається у рослинах, в організмі тварин і людей [1]. Солі шестивалентного хрому менш стійкі, добре розчинні у воді та біологічно більш активні, проте токсичні. Токсичність хрому проявляється рідко, завдяки ефективному біовідновленню  $Cr^{6+}$  в нетоксичний  $Cr^{3+}$ . Однак, таке відновлення, що здійснюється завдяки цитохрому  $b_5$ , приводить до утворення реакційно-здатних проміжних сполук, які мають властивості цито- і генотоксичності, а також канцерогенності [2]. При звичайних умовах у шлунково-кишковому тракті організму кисле середовище відновлює  $Cr^{6+}$  до  $Cr^{3+}$ . Проте, є повідомлення, що сполуки  $Cr^{6+}$  — потенційні канцерогени, які при інгаляціях і високих концентраціях можуть викликати рак у тварин [1]. Є дані про руйнування