Кирилюк А.А.
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», Минск, Беларусь

Kirilyuk A.
RUE "BELPHARMATSIA", Minsk, Belarus

Цинкосодержащие лекарственные препараты: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (часть 2)

Zinc-Containing Medicines: from Clinical Pharmacology
to Pharmaceutical Care (Part 2)

Резюме

Избыток цинка в организме встречается крайне редко, в отличие от его дефицита. Приводится подробная характеристика состояний гипо- и гиперцинкемии. Цинкосодержащие лекарственные препараты могут применяться перорально и наружно. В статье приводятся рекомендации по off-label применению препаратов цинка, что выразилось в определении дополнительных потребительских групп населения, которым можно рекомендовать цинкосодержащие препараты в рамках комплексной фармацевтической помощи. Дополнительно показана взаимосвязь влияния цинка на течение коронавирусной инфекции COVID-19. Установлено, что в Республике Беларусь зарегистрировано 5 цинкосодержащих препаратов. Для соединений цинка рассчитано содержание элементарного цинка в каждой дозированной единице лекарственной формы. Разработан алгоритм оказания фармацевтическим работником грамотной фармацевтической помощи (в т. ч. фармацевтического консультирования) потребителю, обратившемуся в аптеку с запросом о приобретении цинкосодержащих препаратов. **Ключевые слова:** цинк, цинкосодержащие лекарственные препараты, гиперцинкемия, гипоцинкемия, COVID-19, фармацевтическая помощь.

Abstract

Zinc deficiency is much more common than its excess. A detailed description of the states of hypo- and hyperzinkemia is given. Zinc-containing medicines can be used orally and externally. The article provides recommendations on the off-label use of zinc medicines, which resulted in the identification of certain consumer groups of the population, who can be additionally recommended zinc-containing medicines within pharmaceutical care. Additionally, the effect of zinc on the course of coronavirus infection COVID-19 was shown. It was revealed that 5 zinc-containing medicines are registered in the Republic of Belarus. For zinc compounds, the content of elemental zinc in each dosage unit of the dosage form was calculated. There was developed the algorithm for a pharmacist to provide pharmaceutical care (including pharmaceutical consulting) to a consumer with a question about the purchase of zinc-containing medicines.

Keywords: zinc, zinc-containing medicines, hyperzinkaemia, hypozinkaemia, COVID-19, pharmaceutical care.

Цинк является вторым по распространенности микроэлементом в организме человека. Он входит в состав более 300 ферментов (как ко-фактор) и тем самым оказывает значительное влияние на разнообразные функции организма [1, 2]. Цинк обладает следующими биологическими и физиологическими свойствами:

- компонент гормона тимulina, необходимого для созревания Т-лимфоцитов [1, 2];
- участвует в синтезе нуклеиновых кислот [3, 4], клеточной пролиферации [2] и стабилизации рибосом [5];
- участвует в инактивации образующихся свободных радикалов [6];
- участвует в окислении спиртов, разрушении коллагена, инактивации брадикинина и кининов [5, 7–10];
- регулирует синтез белков [11];
- поддерживает функцию поджелудочной железы (синтез инсулина) [2];
- необходим для нормального роста кожи, волос и ногтей [7];
- способствует усвоению и действию витаминов группы В [12];
- способствует усвоению глюкозы клетками хрусталика;
- препятствует выделению гистамина [7].

В организме человека цинк находится в двухвалентном состоянии. У взрослых общее содержание цинка в организме составляет приблизительно 1,5 г у женщин и 2,5 г у мужчин [5]. Большая его часть содержится в мышцах и костях (85%), предстательной железе, сперме [13].

Суточная потребность в элементарном цинке для взрослого человека составляет около 15 мг [14]. Для оптимального поддержания на нормальном уровне содержания цинка в организме рацион питания должен включать мясную продукцию и морепродукты (красное мясо, рыба, моллюски, устрицы, говяжья печень, кальмары), а также растительную пищу (бобы, цельное зерно, орехи) [5]. Диета с высоким содержанием мяса обеспечивает организм в 2 раза большим содержанием цинка, чем вегетарианская пища [15].

Потребность в цинке повышается в период полового созревания и в течение третьего триместра беременности, при голодании, катаболизме мышц, при выполнении физической нагрузки и повышении температуры тела [15].

Особенности клинической фармакологии препаратов цинка

В Республике Беларусь по состоянию на 17.07.2021 зарегистрированы 5 однокомпонентных лекарственных препаратов (ЛП) цинка и 2 комбинированных препарата цинка [14].

К ЛП, содержащим цинка оксид относятся:

1. Цинковая мазь, мазь для наружного применения, 100 мг/г (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»).
2. Присыпка детская, порошок для наружного применения, 100 мг/г (АО «Лубныфарм»).
3. Малыш, порошок для наружного применения, 100 мг/г (ОАО «Синтез»).
4. Антиоксикапс с цинком, капсулы (УП «Минскинтеркапс») [14].

К ЛП, содержащим цинка сульфат относятся:

1. Цинка сульфат и борная кислота, глазные капли, 2,5 мг / 20 мг/мл (РУП «Белмедпрепараты»).
2. Цинктерал, таблетки п/о (Teva Kutno, S.A., Польша) [14].

Цинка оротата дигидрат является действующим веществом препарата Цинкорот 25, таблетки (Woerwag Pharma, GmbH & Co.KG, Германия) [14].

Цинкосодержащие препараты применяются перорально и наружно [14].

Фармакодинамические и фармакокинетические особенности препаратов цинка приведены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика цинкосодержащих препаратов

Параметр	Характеристика
Фармакодинамика	Цинка оксид (наружно): вяжущее, подсушивающее, защитное действие [14]. Цинка сульфат (наружно): антисептическое, вяжущее действие [16]. Соли цинка: повышение иммунобиологической реактивности организма, липотропное действие [5]
Фармакокинетика	Всасывание: <ul style="list-style-type: none">■ происходит в тонком кишечнике [14];■ зависит от концентрации цинка [15];■ осуществляется специальными транспортерами [2];■ низкая абсорбция (для наружных форм) [14];■ органические соли всасываются лучше [15];■ соляная кислота обеспечивает всасывание цинка из пищи [17]. Биодоступность: около 20–30% [14]. Взаимосвязь с белками крови: альбумины (57%), α2-макроглобулин или трансферрин (40%), аминокислоты (3%) [2]. Экскреция: желудочно-кишечный тракт, почки [14]
Показания к применению	Наружно: для лечения и профилактики пеленочного дерматита, дерматитов, экземы и опрелостей, поврежденной кожи (небольшие термические и солнечные ожоги, порезы, царапины). Перорально: лечение и профилактика дефицита цинка [14]
Противопоказания	Избыток цинка, гиперчувствительность, гнойно-воспалительные заболевания кожи и прилегающих тканей (цинка оксид), дефицит меди [14], прием спиртосодержащих ЛП [18]
Нежелательные реакции	Нарушение вкуса (дисгевзия), диспепсия и боль в животе, зуд, кожные высыпания [2, 6]. Наблюдаются редко [14]

Table 1
Characteristics of zinc-containing medicines

Parameter	Characteristic
Pharmacodynamics	Zinc oxide (external): astringent, drying, protective effect [14]; Zinc sulfate (external): antiseptic, astringent action [16]; Zinc salts: increased immunobiological reactivity of the body, lipotropic action [5]
Pharmacokinetics	Absorption: <ul style="list-style-type: none">■ occurs in the small intestine [14];■ depends on the concentration of zinc [15];■ carried out by special conveyors [2];■ low absorption (for external forms) [14];■ organic salts are absorbed better [15];■ hydrochloric acid ensures the absorption of zinc from food [17]. Bioavailability: about 20-30% [14]; Interaction with blood proteins: albumin (57%), α2-macroglobulin or transferrin (40%), amino acids (3%) [2]; Excretion: gastrointestinal tract, kidneys [14];
Indications for use	externally: treatment and prevention of diaper dermatitis, dermatitis, eczema and diaper rash, damaged skin (small thermal and sunburns, cuts, scratches); oral: treatment and prevention of zinc deficiency [14]
Contraindications	excess zinc, hypersensitivity, purulent-inflammatory diseases of the skin and adjacent tissues (zinc oxide), copper deficiency [14], intake of alcohol-containing medicines [18]
Adverse reactions	violation of taste (dysgeusia), dyspepsia and abdominal pain, itching, skin rashes [2, 6]; rare [14]

В целом цинкосодержащие препараты обладают нечастыми нежелательными реакциями и хорошо переносятся. Волокна и фитаты (содержащиеся в зернах, злаках и овощах), кофе снижают абсорбцию цинка, а включение в рацион белков животного происхождения, наоборот, ее увеличивает [15]. Фторхинолоны, тетрациклины, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и антациды, фолиевая кислота, метотрексат снижают абсорбцию цинка, а диуретики способствуют усилению экскреции цинка из организма [2]. В то же время цинк усиливает действие витамина D, хлоргексидина, интерферона, антидепрессантов [2, 7, 19]. Следует соблюдать осторожность при совместном применении данных ЛП с соединениями цинка.

По официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в XXI веке от дефицита цинка в мире страдают около 2 млрд человек (около 25% населения земли) [20]. Недостаточное потребление цинка характерно для 65–70% здоровых мужчин и женщин до 40 лет в Западной Европе и 78–82% россиян [21]. Имеются данные, что около 30% здоровых женщин старше 50 лет имеют дефицит цинка [1].

Как правило, дефицит цинка распространен в слаборазвитых странах [2].

ВОЗ считает дефицит цинка причиной заболеваемости и смертности в развивающихся странах (11-е место в мире) [22].

Этиология и клиническая картина гипо- и гиперцинкемии

Нормальный уровень цинка в организме человека составляет 11–24 мкмоль/л [23]. Если содержание цинка превышает нормальное значение, то говорят о гиперцинкемии. В случае когда уровень цинка ниже нормального значения и наблюдается его дефицит, говорят о гипоцинкемии. Токсическое действие цинка на организм встречается крайне редко, в отличие от его дефицита [11].

Метаболизм цинка имеет определенные особенности протекания в организме человека, поэтому отсутствует унифицированный подход в проведении лабораторной диагностики заболеваний, связанных с изменениями концентраций цинка. Например, при тяжелой форме дефицита цинка его уровень в крови и плазме снижается, а при слабой или умеренной недостаточности – точная оценка статуса цинка затруднена и противоречива. В состоянии острого стресса, инфекционного процесса или после инфаркта миокарда цинк из плазмы (например, из альбумина) может поступать в жизненно важные органы для поддержания их метаболических функций. Это затрудняет общую оценку цинкового гомеостаза в организме [20].

Рекомендованным биомаркером статуса цинка в организме является уровень его концентрации в плазме крови [20]. Анализ содержания цинка в волосах и его экскреция с мочой также могут служить биомаркерами цинкового статуса [24].

Причинами избытка цинка в организме являются чрезмерный прием препаратов и добавок цинка [23]; медроксипрогестерона, метилтестостерона [2], фенитоина [20].

Клиническая картина гиперцинкемии приведена в табл. 2.

В организме человека отсутствует какое-либо депо цинка, поэтому сокращение его потребления с пищей быстро приводит к симптомам

Таблица 2
Симптомы гиперцинкемии

Клиническая картина
Со стороны желудочно-кишечного тракта
Тошнота [2], рвота (употребление более 200 мг/сут [5]), диарея [2], боль в эпигастрии [24], эрозии в желудке [5]
Со стороны нервной системы
Головокружение [2], вялость и усталость [24]
Со стороны обмена веществ
Атеросклероз [2], снижение уровня липопротеидов высокой плотности, дефицит меди (после применения 150 мг цинка в день в течение 2 лет наблюдаются выраженная клиническая картина дефицита меди) [5, 24]
Со стороны дыхательной системы
Дыхание с запахом чеснока [24]
Со стороны выделительной системы
Почечная недостаточность [2]
Прочее
Смерть от больших внутривенных доз [24], иммуносупрессия [5, 24], снижение функции иммунной системы (употребление более 150 мг/сут [5])
Со стороны кровеносной и сердечно-сосудистой систем
Нейтропения, сердечные аномалии [19], артериальная гипотензия [25]
Со стороны опорно-двигательного аппарата
Первичная остеосаркома [20]

Table 2
Symptoms of hyperzinkaemia

Clinical picture
From the gastrointestinal tract
Nausea [2], vomiting (more than 200 mg/day [5]), diarrhea [2], epigastric pain [24], erosion in the stomach [5]
From the nervous system
Dizziness [2], lethargy and fatigue [24]
From the side of metabolism
Atherosclerosis [2], a decrease in the level of high-density lipoproteins, copper deficiency (after the use of 150 mg of zinc per day for 2 years, a pronounced clinical picture of copper deficiency is observed) [5, 24]
From the respiratory system
Breath with the smell of garlic [24]
From the urinary system
Renal failure [2]
Other symptoms
Death from large intravenous doses [24], immunosuppression [5, 24], decreased function of the immune system (use of more than 150 mg/day [5])
On the part of the circulatory and cardiovascular system
Neutropenia, cardiac abnormalities [19], arterial hypotension [25]
From the musculoskeletal system
Primary osteosarcoma [20]

его дефицита. Установлено, что организм способен уменьшать поте-ри цинка при низком поступлении с пищей. Однако если потребность в цинке возрастает, то у новорожденных и детей или у беременных и кормящих женщин возрастает риск развития дефицита цинка, особенно при неадекватном его поступлении [5].

Основные причины и клиническая картина дефицита цинка приве-дены в табл. 3.

Таблица 3

Этиология и симптомы гипоцинкемии

Этиология	Клиническая картина
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Цирроз печени, диарея [23], заболевания печени [2], болезнь Крона [24], воспалительное заболевание кишечника [8], спру, синдром короткой кишки, сахарный диабет [5]	Диарея [2, 6], потеря аппетита (потеря цинка от 12 до 17 мг/л) [2, 8]
Со стороны нервной системы	
Стресс [2]	Снижение концентрации внимания и запоминания, развитие психоневрологических заболеваний [14], психическая апатия, анорексия [2, 6], раздражительность, сонливость и депрессия, тремор и нечленораздельная речь [5]
Со стороны обмена веществ	
Синдром мальабсорбции [23], болезнь Вильсона [20]	Гиперхолестеринемия, нарушение углеводного обмена [14], нарушение усвоение железа [25], высокая абсорбция меди [5]
Со стороны дыхательной системы	
	Повышенный риск респираторных инфекций [2], стоматит, глоссит [24]
Со стороны выделительной системы	
Нефротический синдром [25]	
Прочее	
Алкоголизм [23], беременность [5, 24], лейкоз и лимфома [20]	Ослабление иммунной системы [1, 13], задержка роста и полового влечения [2, 6], гипогонадизм (снижение количества и функции сперматозоидов) [24], гипертрофия предстательной железы, нарушение течения беременности [14]
Со стороны кровеносной и сердечно-сосудистой систем	
Гипоальбуминемия [5, 24], серповидно-клеточная анемия [7], инфаркт миокарда, талассемия [20], после диализа или гемофильтрации [4]	Развитие анемии (возможна коррекция железосодержащими ЛП в комбинации с ЛП цинка) [2]
Со стороны опорно-двигательного аппарата	
Нарушение метаболизма костей [5], катаболизм мышц [2]	
Со стороны кожных покровов	
Ожоги и сепсис [2], алопеция [20]	Кожная сыпь, истончение волос (могут приобрести красноватый оттенок [5]) и ногтей [2, 6], энтеропатический акродерматит [2, 6], дерматит (чешуйчатые, гиперпигментированные поражения кожи), околоногтевые язвы [24], угревая сыпь [7]
Со стороны органов чувств	
Возрастная дегенерация желтого пятна [8]	Способствует образованию катаракты [7], нарушению запаха и вкуса [2, 4, 6], куриной слепоте [14]
Применение ЛП, усиливающих выведение и усвоение цинка	
Противовирусные препараты, эстрогены, калийсберегающие диуретики, тиазидные и петлевые диуретики, этамбутол, каптоприл, кортикостероиды, фолиевая кислота, вальпроевая кислота, деферипрона гидрохлоротиазид, оральные контрацептивы, натрия кальция эдетат, пеницилламин, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, этанол, N-ацетилцистеин [2, 23], аскорбиновая кислота [26], циклопентиазид [27], химиотерапевтические средства [20]	

Table 3
Etiology and symptoms of hypozincaemia

Etiology	Clinical picture
From the gastrointestinal tract	
liver cirrhosis [23], liver disease [2], Crohn's disease [24], inflammatory bowel disease [8], sprue, short bowel syndrome, diabetes mellitus [5]	diarrhea [2, 6], loss of appetite (zinc loss from 12 to 17 mg/l [2, 8])
From the nervous system	
stress [2]	decreased concentration and memorization, the development of neuropsychiatric diseases [14], mental apathy, anorexia [2, 6], irritability, drowsiness and depression, tremors and slurred speech [5]
From the side of metabolism	
malabsorption syndrome [23], Wilson's disease [20]	hypercholesterolemia, impaired carbohydrate metabolism [14], impaired absorption of iron [25], high absorption of copper [5]
From the respiratory system	
	increased risk of respiratory infections [2], stomatitis, glossitis [24]
From the urinary system	
nephrotic syndrome [25]	
Other causes and symptoms	
alcoholism [23], pregnancy [5, 24], leukemia and lymphoma [20]	weakening of the immune system [1, 13], growth retardation and sexual desire [2, 6], hypogonadism (decrease in the number and function of spermatozoa) [24], prostatic hypertrophy, impaired pregnancy [14]
On the part of the circulatory and cardiovascular system	
hypoalbuminemia [5, 24], sickle cell anemia [7], myocardial infarction, thalassemia [20], after dialysis or hemofiltration [4]	development of anemia (correction with iron-containing medicines is possible in combination with zinc medicines) [2]
From the musculoskeletal system	
violation of bone metabolism [5], muscle catabolism [2]	
From the skin	
burns and sepsis [2], alopecia [20]	skin rash, thinning hair (may acquire a reddish tint [5]) and nails, acrodermatitis enteropathica [2, 6], dermatitis (scaly, hyperpigmented skin lesions), periungual ulcers [24], acne [7]
From the senses	
age-related macular degeneration [8]	promotes cataract formation [7], odor and taste disorder [2, 4, 6], night blindness [14]
The use of medicines that enhance the excretion and assimilation of zinc	
antiviral medicines, estrogens, potassium-sparing diuretics, thiazide and loop diuretics, ethambutol, captopril, corticosteroids, folic acid, valproic acid, deferiprone hydrochlorothiazide, oral contraceptives, sodium calcium edetate, aceticillin [23], ascorbic acid [26], cyclopentiazide [27], chemotherapeutic agents [20]	

К дефициту содержания цинка в организме также приводит:

- употребление несбалансированной пищи и рациона, особенно ограничение мяса в пище [2, 23];
- возрастной фактор (как правило, рацион пожилых и старых людей содержит 47–73% цинка от нормы и включает меньше мясной продукции, поэтому они более склонны к развитию его дефицита) [5];
- заболевание малярией (особенно в детской популяции) [28];
- интерлейкины и другие цитокины острой фазы воспаления (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α) [5, 10].

Гипоцинкемия приводит к:

- усилению обратимой нефротоксичности салицилатов [2];
- гипоплазии тимуса и снижению активности тимолина [5], в результате чего снижается количество интерлейкинов (ИЛ-2) и гамма-интерферона (интерферон γ) в организме, нарушается гормональная секреция Т-лимфоцитов-хелперов, снижается активность естественных киллеров, что приводит к ослаблению иммунной системы организма [1, 13];

- накоплению свободных радикалов в тканях [5];
- повышенной проницаемости мембран волосковых клеток (рецепторы слуховой системы и вестибулярного аппарата) и усиливает транспорт ионов, способствуя развитию ототоксичности некоторых ЛП (салицилатов, гентамицина и др.) [2];
- усугублению симптомов недостаточности витамина А и Е [7];
- всасыванию токсического кадмия [14].

Как отмечалось в табл. 3, некоторые ЛП способны вызывать дефицит цинка. Прием каптоприла в высоких дозах связывают с возникающим нарушением вкуса, поскольку тиоловый радикал (-SH) в составе соединения хелатирует цинк в сыворотке крови, а его истощение приводит к нарушению вкуса [2]. Химическая структура фозиноприла позволяет связаться с активным центром ангиотензинпревращающего фермента (атом цинка), поэтому возможно снижение эффективности фозиноприла при дефиците цинка [29]. В то же время нарушения вкуса, связанные с применением лозартана, кандесартана, валсартана и периндоприла, не связаны с содержанием цинка в крови. Однако при длительном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендуется применять витаминно-минеральные комплексы, обязательно содержащие в своем составе цинк. При длительной терапии натрия кальция эдетатом (более 5 дней) наблюдается снижение уровня цинка, связанное также с хелатированием катиона цинка [2].

Добавление цинка в рацион значительно снижает частоту и тяжесть респираторных инфекций, а также улучшает иммунитет у пожилых людей (за счет повышения уровня тимulina в сыворотке крови, усиления аппетита и улучшения ответа антител на вакцину против гриппа). Такой эффект сильнее наблюдался при дозировке цинка 30 мг/день [2].

Дефицит цинка развивается от 14 дней до 3 месяцев при недостаточном его потреблении. Восстановление уровня цинка происходит быстро при пероральном приеме, а тяжелый дерматит проходит за 4–5 дней [24].

При дефиците цинка в антенатальном периоде (от момента зачатия до рождения) происходит:

- угнетение транспорта материнских антител через плаценту;
- угнетение клеточного иммунитета;
- нарушение структуры и метаболизма лимфоцитов;
- снижение фагоцитарной активности;
- недоразвитие тимуса;
- снижение барьерных функций эпителия респираторного и желудочно-кишечного тракта [12].

У детей с дефицитом цинка после рождения часто сохраняются вышеуказанные симптомы, в т. ч. наблюдаются:

- гипогаммаглобулинемия;
- снижение синтеза интерлейкинов;
- снижение образования медиаторов;
- нарушение высвобождения гистамина базофилами и тучными клетками;
- нарушение трансформации тимulina в активную форму;
- нарушение экспрессии главного комплекса гистосовместимости на макрофагах [12].

Если дефицит цинка средней и высокой тяжести клинически можно установить (по вышеуказанным симптомам), то последствия легкого дефицита цинка менее очевидны. Снижение темпов роста и нарушение иммунитета – единственные признаки умеренного дефицита цинка [15].

Терапевтическая роль

Помимо одобренных показаний к применению для ЛП цинка характерен ряд off-label применений.

В странах с низким уровнем дохода диарея является частой причиной младенческой и детской смертности [30]. Так, препараты цинка (20 мг цинка в течение 10 дней в комплексной терапии) применяются для лечения и профилактики острой диареи у детей старше 2 месяцев. При этом продолжительность и тяжесть диареи, риск обезвоживания снижались на 20–40% [24, 31]. Добавление цинка снижает продолжительность и тяжесть эпизодов диареи, вероятность развития последующих инфекций в течение 2–3 месяцев [32]. Одна из причин развития диареи заключается в дефиците питательных веществ (особенно витамина А или цинка) [2]. Поэтому ВОЗ/ЮНИСЕФ в 2011 г. рекомендовали включать препараты цинка в практику лечения диареи у детей старше 6 месяцев в дозировке 20 мг в день для детей старше шести месяцев или 10 мг в день для детей младше шести месяцев в течение 10–14 дней [4, 30, 32].

В комплексной терапии ЛП цинка совместно с ундециленовой кислотой применяются в лечении дерматомикозов, вызванных *Tinea pedis*, *Tinea cruris* и грибами рода *Candida* [31, 33]. Также цинк (например, пиритион цинка в форме шампуня) применяется для лечения перхоти [25, 33]. Соединения цинка (мазь, крем или паста с оксидом цинка) действуют как успокаивающее средство при «салфеточном дерматите» (сыпь от подгузников, влажная экзема), обеспечивая эффективный барьер от раздражающих факторов и абсорбируя влагу [6, 33–35]. Использование эритромицина для местного применения с соединениями цинка увеличивает эффективность антибиотика при лечении воспалительных угрей [2, 34]. Солнцезащитные кремы на основе цинка лучше всего переносятся и обеспечивают стабильную защиту [25].

Возможно применение глюконата или ацетата цинка при простуде и гриппе. Однако доказательства эффективности такой терапии ограничены. В двух систематических обзорах установлено, что цинк может уменьшать симптомы простуды через 7 дней по сравнению с плацебо [2, 33]. Однако убедительные и достоверные доказательства этому отсутствуют. Эхинацея содержит в своем составе цинк и другие микроэлементы, витамины. Поэтому ЛП эхинацеи стимулируют клеточные и гуморальные реакции неспецифического иммунитета путем повышения интенсивности фагоцитоза, бактерицидной и цитотоксической функции макрофагов, увеличения выработки антител [17].

Дети с дефицитом цинка подвержены повышенному риску задержки роста и развития, высокому риску развития диареи и острых инфекций нижних дыхательных путей. В странах с низким уровнем дохода пневмония является частой причиной младенческой и детской смертности. Добавление цинка может снизить количество эпизодов и тяжесть бронхолита и пневмонии у детей. Например, регулярный прием добавок цинка в течение более трех месяцев действительно оказывает

положительное влияние на сокращение продолжительности острых инфекций нижних дыхательных путей у детей в развивающихся странах [30]. Таким образом, следует обеспечивать детский организм всеми необходимыми микроэлементами и витаминами, в т. ч. добавками цинка.

Дефицит цинка ограничивает детский рост и снижает сопротивляемость организма инфекциям, которые в значительной степени способствуют заболеваемости и смертности у детей младшего возраста. Более 25% детей в возрасте до 5 лет отстают в росте и, следовательно, подвергаются более высокому риску смертности. Добавление в рацион цинка демонстрирует большой эффект на линейный рост детского организма. Обогащение пищевых продуктов микроэлементами и прием добавок микроэлементов может снизить риск задержки роста [15, 36].

В качестве вспомогательного средства цинк применяется при лечении цирроза печени (например, длительное применение ацетата цинка) [24, 35]. В составе комплексной терапии в качестве вспомогательного средства ЛП цинка могут применяться для лечения сахарного диабета, облысения, гипогонадизма, трудно заживающих ран, при длительном применении глюкокортикоидов [18]. Установлена взаимосвязь между изменением концентрации микроэлементов (в т. ч. цинка) и возникновением предиабета – состояния, предшествующего сахарному диабету [1]. Установлено, что у женщин с раком молочной железы значительно повышены уровни перекисного окисления липидов в плазме крови. Применение в течение 10 лет препаратов цинка (в профилактических дозах) приводит к снижению риска развития данного заболевания. Подобное действие усиливается при одновременном применении с витаминами С и Е, b-каротином [1].

ЛП цинка применяются в терапии болезни Вильсона (генетическое заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и повышением ее концентрации в головном мозге и внутренних органах), т. к. снижает содержание меди в организме. Механизм действия цинка по блокированию абсорбции меди обусловлен металлотионеином. Медь имеет более высокое сродство к металлотионеину, чем цинк. После абсорбции медь и цинк связываются с альбумином сыворотки крови и транспортируются в печень [2, 37]. Чтобы предотвратить дефицит меди, вызываемый цинком, пациентам следует применять комбинированные соединения цинка и меди [2].

Соединения цинка значительно снижали клинические симптомы депрессии. Цинк обладает способностью ингибировать связывание агонистов и антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) с рецепторами NMDA, что приводит к эффектам, подобным антидепрессантам [24].

Ряд авторов отмечают, что соединения цинка используют для терапии вкусовых нарушений, т. к. такое расстройство считается симптомом дефицита цинка. В то же время вкусовые нарушения не всегда зависят от уровня цинка в крови. Поэтому терапия ЛП цинка показана только при наличии дефицита цинка: 34% пациентов с расстройствами вкуса для его коррекции использовали соединения цинка, но только 6% пациентов испытали облегчение симптомов [2].

Цинка сульфат применяется как антисептическое и вяжущее средство в виде растворов при воспалительных заболеваниях глаз

(конъюнктивит), гортани (ларингит) и мочеиспускательного канала (уретрит). Ранее цинка сульфат использовали в качестве рефлекторного рвотного средства за счет раздражения рецепторов полости рта, пищевода и желудка [26].

Имеются сведения о положительном влиянии препаратов цинка совместно с витамином С (или витамином А) на пациентов с малярией (улучшались показатели гемоглобина и гематокрита, общего состояния) [28]. Было отмечено, что глюконат цинка приводит к повышению его содержания в лейкоцитах и гранулоцитах, но не к повышению концентрации цинка в сыворотке крови [20].

Цинкосодержащие препараты и COVID-19

Для COVID-19 характерен так называемый «цитокиновый шторм» – лавинообразное повышение многочисленных маркеров воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, интерферон- γ и др.) на фоне усиленного апоптоза Т-лимфоцитов [21].

В опытах *in vitro* цинк ингибировал РНК-полимеразу COVID-19. Цинк косвенно снижает активность ангиотензинпревращающего фермента (рецептора для связывания вируса) [11]. Данный фермент содержит цинк и отщепляет две С-концевые аминокислоты (фенил-аргинин) от брадикининов, тем самым инактивируя их [7, 10].

Коронавирусная инфекция COVID-19 протекает особенно тяжело у пациентов со сниженным противовирусным иммунитетом и у пациентов с хроническими заболеваниями (например, артериальная гипертензия, атеросклероз, тромбофилия, сахарный диабет 2-го типа). Для данных заболеваний характерен дефицит цинка. А дефициты определенных микроэлементов и витаминов (цинк, магний, витамины А, С, D, E, B₆, PP) представляют собой одну из частых причин низкой активности иммунной системы [21].

SARS-CoV-2 (вызывающий инфекцию COVID-19) и другие коронавирусы относятся к одноцепочечным РНК-вирусам. По сравнению с ДНК-вирусами, они характеризуются высокой степенью ошибок считывания при репликации, т. к. вирусные РНК-полимеразы обладают низким потенциалом к исправлению таких ошибок [21].

Кроме того, косвенно дефицит цинка способствует снижению активности внутриклеточной системы защиты от инфекций в организме человека. Такая система направлена против одноцепочечных и двуцепочечных РНК-вирусов и включает в себя комплекс специфических защитных цинкосодержащих белков и ферментов:

- TRIM5 α (тормозит высвобождение вирусной РНК);
- TRIM22, ISG15, Viperin (ингибируют репликацию вируса или почкование вируса в плазматической мембране);
- ZAP (разрушает вирусную РНК и/или блокирует трансляцию вирусных мРНК);
- ДНК фосфогидролаза (расщепляет одноцепочечную вирусную РНК, ограничивает активацию NF- κ B);
- НАД деацетилаза сиртуин-1 (деацетилирует и ингибирует NF- κ B);
- CD27-связывающий белок (ингибирует активацию NF- κ B);
- эндорибонуклеаза МСР1P-1 (регназа-1) (дестабилизирует вирусную РНК (вРНК));

- Е3 убиквитин-лигаза ISG15 (запускает продукцию интерферонов);
- Е3 убиквитин-лигаза (тормозит высвобождение вРНК);
- антивирусный белок-1 ZAP (способствует удалению белковой защиты вРНК);
- Е3 убиквитин-лигаза (ингибирует репликацию вируса и вызванную вирусом активацию NF-κB) [21].

«Цитокиновый шторм» при COVID-19 возникает при взаимодействии вирусных частиц с Toll-подобными рецепторами, что приводит к избыточной активации провоспалительного сигнального каскада NF-κB (контролирует группу генов, которые отвечают за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз; влияет на развитие В-лимфоцитов; активность связана с уровнем цинка: дефицит цинка провоцирует системное повышение активации NF-κB). Активация NF-κB усиливает секрецию проинтерлейкина-1, который под влиянием каспазы-1 подвергается протеолизу. В результате происходит активация инфламماسомы и синтез активного цитокина интерлейкина-1β (медиатор воспаления и фиброза легких, субфебрилитета, стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов). Ингибирование эффектов интерлейкина-1β и интерлейкина-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, в т. ч. при вирусных инфекциях [21]. Таким образом, важно поддерживать уровень цинка на нормальном уровне, особенно в период подъема вирусных заболеваний.

Кроме того, цинк участвует в качестве структурного лиганда в недавно открытых белках SARS-CoV-2: основная протеаза; РНК-зависимая РНК-полимераза; папаин-подобная протеаза; неструктурный белок 10 (NSP); комплекс неструктурных белков NSP12, NSP7 и NSP8 [38].

Известно, что дефицит цинка приводит к повышенной восприимчивости организма к инфекциям. Многие из симптомов дефицита цинка (потеря обоняния, расстройство вкуса) совпадают с симптомами, которые возникают при вирусных инфекциях (в т. ч. при COVID-19), а также при других заболеваниях [21, 38]. Интересно, что чрезмерное употребление цинка может вызвать потерю запаха или вкуса [38].

В 87% случаев COVID-19 легкой и средней степени тяжести наблюдается потеря обоняния и расстройство вкусовых ощущений: гипосмия (снижение способности обоняния), аносмия (потеря способности обоняния), дисгевзия (искажение вкуса) и агевзия (потеря вкуса). Эти симптомы возникают после вирусной инфекции носовых ходов, аллергического ринита, хронического риносинусита, инфекций верхних дыхательных путей и синусита. Следует отметить, что сенсорные нейроны не являются вероятной мишенью для SARS-CoV-2 из-за отсутствия экспрессии ангиотензинпревращающего фермента. Однако данный фермент экспрессируется в клетках, которые обеспечивают метаболическую и структурную поддержку обонятельных сенсорных нейронов, а также в определенных популяциях стволовых клеток и клеток кровеносных сосудов [38].

Предполагается возможная косвенная связь между потерей обоняния или вкусовых восприятий при COVID-19 и дефицитом цинка через снижение уровней рецепторов обоняния в ответ на передачу сигналов врожденного иммунитета [38]. Например, при COVID-19 характерны симптомы, которые повышают риск дефицита цинка, включая

потоотделение, потерю аппетита, рвоту, диарею, воспаление и повышенные метаболические потребности из-за дефицита кислорода [21, 38]. Наиболее актуальным для COVID-19 является тяжелый дефицит цинка, вызывающий лимфопению и повышенный апоптоз лимфоцитов, что фактически приводит к форме иммунодефицита [38].

У пациентов с COVID-19 уровень цинка был значительно ниже, чем у здоровых людей. Это связано с более чем 5-кратным увеличением вероятности развития осложнений от вирусной инфекции [38].

Таким образом, представленные факты доказывают взаимосвязь между уровнем цинка и иммунным ответом организма, указывают на возможную активную роль в терапии коронавирусной инфекции и осложнений, связанных с ней.

Особенности применения цинкосодержащих препаратов

Препараты глюконата, хлорида или ацетата цинка для лучшего усвоения следует развести в молоке [12].

Цинка оксид (мазь) наносят на чистую и сухую кожу под подгузник, особенно перед сном, обычно 2–3 раза в день. При поражениях кожи мазь наносят на пораженные участки 3–4 раза в день. В случае отсутствия эффекта в течение 7 дней, следует обратиться к врачу [14]. Мазь наносят на неинфицированные участки кожи, на слизистые оболочки – противопоказано применение [14].

Таблетки нельзя разжевывать. Принимать за час до еды или через два часа после еды. Максимальная доза не должна превышать 200 мг в сутки (цинка сульфат) [14].

Всем пациентам с гиперцинкемией следует прекратить прием всех добавок цинка или цинкосодержащих препаратов, чтобы избежать риска передозировки и проявления нежелательных реакций.

При назначении цинкосодержащих препаратов дозировка рассчитывается исходя из двух параметров: 1) по солевому составу и 2) по содержанию элементарного (свободного) цинка. Количество свободного цинка рассчитывается по формуле:

$$m_{\text{цинка}} \text{ (в мг)} = \frac{Mr \text{ (цинка)} \times m \text{ (соли цинка)} \times n}{Mr \text{ (соли цинка)}},$$

где $Mr \text{ (цинка)}$ – молярная масса цинка, г/моль (65 г/моль),

$Mr \text{ (соли цинка)}$ – молярная масса цинкосодержащей соли в единице лекарственной формы, г/моль,

$m \text{ (соли цинка)}$ – содержание соли цинка в единице лекарственной формы, мг,

n – количество атомов цинка в соли,

$m_{\text{цинка}}$ – содержание свободного цинка в единице лекарственной формы, мг.

Примеры соответствия между содержанием соли цинка в единице лекарственной формы и свободным содержанием цинка приведены в табл. 4.

Таким образом, при подборе пероральных цинкосодержащих ЛП следует учитывать содержание элементарного цинка в лекарственной

Таблица 4

Содержание элементарного цинка в цинкосодержащих препаратах

ЛП	m (соли цинка), мг	m _{цинк} , мг
Цинка оксид (наружно)	100 мг	80 мг
Цинка оксид	8 мг	6,4 мг
Цинка оксид**	–	5 мг
Цинка оксид**	–	15 мг
Цинка сульфат	124 мг	45 мг
Цинка сульфат**	50 мг	11,37 мг
Цинка сульфат гептагидрат**	–	3 мг
Цинка сульфат моногидрат**	–	7,5 мг
Цинка сульфат моногидрат**	–	0,5 мг
Цинка сульфат*	5 мг	2 мг
Цинка оротата дигидрат	157,36 мг	25 мг
Цинка бисглицинат*	490 мг	15 мг
Цинка глюконат*	200 мг	28 мг
Цинка цитрат*	37,5 мг	12 мг
Цинка пиколинат*	400 мг	25 мг
Цинка пиколинат*	300 мг	10 мг

Примечания: * входят в состав биологически активных добавок к пище; ** входят в состав комбинированных витаминно-минеральных комплексов (в виде ЛП).

Table 4

Elemental zinc content in zinc-containing medicines

Medicines	m (zinc salts), mg	m _{zinc} , mg
Zinc oxide (externally)	100 mg	80 mg
Zinc oxide	8 mg	6,4 mg
Zinc oxide**	–	5 mg
Zinc oxide**	–	15 mg
Zinc sulfate	124 mg	45 mg
Zinc sulfate**	50 mg	11,37 mg
Zinc sulfate heptahydrate**	–	3 mg
Zinc sulfate monohydrate**	–	7,5 mg
Zinc sulfate monohydrate**	–	0,5 mg
Zinc sulfate*	5 mg	2 mg
Zinc orotate dihydrate	157,36 mg	25 mg
Zinc bisglycinate*	490 mg	15 mg
Zinc gluconate *	200 mg	28 mg
Zinc citrate*	37,5 mg	12 mg
Zinc picolinate*	400 mg	25 mg
Zinc picolinate*	300 mg	10 mg

Notes: * they are part of biologically active food supplements; ** they are part of the combined vitamin and mineral complexes (in the form of medicines).

форме. В биологически активных добавках и витаминно-минеральных комплексах (в виде ЛП), как правило, содержание цинка меньше, чем в монокомпонентных ЛП. В целом содержание элементарного цинка в биологически активных добавках больше, чем в витаминно-минеральных комплексах (в виде ЛП).

Фармацевтическая помощь

При разработке алгоритмов фармацевтического консультирования в первую очередь следует уделять внимание симптоматике избытка или дефицита цинка в организме, а затем общим и индивидуальным особенностям организма. На завершающей стадии консультирования подбираются соответствующие ЛП. Таким образом, фармацевтическое консультирование посетителей аптек, приобретающих цинкосодержащие препараты, должно включать:

1. Уточнение причин и целей приобретения ЛП (в случае если отсутствует рекомендация лечащего врача).

При этом, по возможности, фармацевтическому работнику следует исключить состояния и симптомы гиперцинкемии (абсолютного противопоказания к назначению цинкосодержащих препаратов): боль в эпигастрии и эрозии в желудке, дефицит меди, почечная недостаточность, дыхание с запахом чеснока, снижение иммунитета и др. Необходимо повторно рекомендовать потребителю обратиться к лечащему врачу для установления точного диагноза и назначения рациональной фармакотерапии.

При наличии у потребителя стресса, заболеваний печени, сахарного диабета, болезни Вильсона, лейкоза, различных форм анемий, ожогов (причины развития дефицита цинка), а также потере аппетита, снижении концентрации внимания и запоминания, частом развитии респираторных инфекций, задержке роста и полового влечения, истончении волос, кожной сыпи и дерматитов, нарушении вкуса и запаха (основные симптомы дефицита цинка) или рекомендациях лечащего врача фармацевтический работник приступает к следующему шагу консультирования.

Фармацевтический работник должен помнить, что ряд применяемых пациентом ЛП могут приводить к развитию дефицита цинка: эстрогены и оральные контрацептивы, диуретики, тетрациклины, кортикостероиды, фолиевая кислота, химиотерапевтические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В случае, если потребитель постоянно принимает данные ЛП, фармацевтический работник может самостоятельно порекомендовать цинкосодержащие ЛП.

Если в ходе беседы с потребителем фармацевтический специалист определит некоторые состояния организма (например, стресс, чрезмерное употребление алкоголя, третий триместр беременности, пожилой возраст потребителя, воспалительные реакции в организме, частая физическая нагрузка, голодание и диеты, перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19, применение ЛП витаминов группы В), он может самостоятельно порекомендовать цинкосодержащие ЛП, т. к. в данных случаях имеет место наличие дефицита цинка.

При желании посетителя приобрести цинкосодержащие препараты для профилактических целей фармацевтический работник должен пояснить о неэффективности приема ЛП в таком случае, т. к. в организме функционирует физиологическая система гомеостаза цинка, регулирующая его избыток или недостаток. При этом следует предупредить пациента о возможном риске передозировки и повышении концентрации цинка в организме. В данном случае фармацевтический работник

должен предложить витаминно-минеральные комплексы, в состав которых входит цинк.

2. Уточнение о наличии у посетителя заболеваний, при которых применение препаратов цинка противопоказано:

- гиперцинкемия – для всех ЛП,
- дефицит меди – для всех ЛП,
- применение одновременно со спиртосодержащими ЛП – для всех ЛП,
- гиперчувствительность к какому-либо компоненту ЛП – для всех ЛП,
- беременность и период лактации – для всех ЛП,
- гнойно-воспалительные заболевания кожи и прилегающих тканей – для цинка оксида (наружно).

При наличии заболеваний почек потребуются уменьшение дозы препаратов цинка.

3. Подбор ЛП с учетом клинико-фармакологических характеристик (на основе научных и литературных данных):

- хелатные соединения цинка и соли органических соединений – всасываются и усваиваются лучше;
- неорганические соли цинка – обладают низкой биодоступностью, могут привести к дефициту некоторых микроэлементов, риску нежелательных реакций, к чему высокочувствительны потребители с хроническими заболеваниями и лица пожилого возраста.

4. Уточнение возраста пациента, который будет принимать препараты цинка:

- мази и присыпки – можно применять с 2 лет;
- цинка оротат – можно применять с 12 лет;
- цинка сульфат – можно применять с 14 лет;
- глазные капли – можно применять с 18 лет.

5. Завершение подбора ЛП под международным непатентованным наименованием с учетом совместного применения ЛП других фармакотерапевтических групп:

- фторхинолоны, тетрациклины, антациды и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, препараты меди, железа, кальция и магния, метотрексат – следует ограничивать совместное применение препаратов минимум на 2 часа или скорректировать схему лечения с врачом;
- антидепрессанты, интерферон, зидовудин, витамин D, хлоргексидин – соблюдать осторожность при совместном применении.

6. Подбор ЛП под конкретным торговым наименованием и фармацевтическое консультирование потребителя по режиму дозирования и особенностям применения препаратов цинка:

- учитывать элементарное содержание цинка в ЛП;
- учитывать одновременный прием биологически активных добавок к пище и комбинированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих цинк;
- прием препаратов не менее 1 месяца, как правило, несколько раз в день (как указано в инструкции по медицинскому применению; таблетки не разжевывать; наружные лекарственные формы применяются 2–4 раза в день);
- принимать пероральные лекарственные формы за час до еды или через два часа после еды;

- обязательно рекомендовать потребителю в случае ухудшения симптомов или отсутствия эффективности терапии незамедлительно обратиться к врачу;
- информировать об основных нежелательных реакциях.

Таким образом, фармацевтическое консультирование населения при реализации цинкосодержащих препаратов должно включать комплексное информирование посетителя аптеки о противопоказаниях по применению, лекарственных взаимодействиях, нежелательных реакциях, особенностях применения и мерах предосторожности. Оказание грамотной фармацевтической помощи способствует правильному и эффективному применению ЛП, высокому обслуживанию населения, повышению лояльности потребителя к аптечной сети и культуры ответственного самолечения, а также улучшению взаимодействия специалистов в цепочке «врач – пациент – аптека».

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологическая и физиологическая роль цинка взаимосвязана с фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками цинкосодержащих препаратов.

Избыток цинка в организме встречается крайне редко, в отличие от его дефицита. Для гиперцинкемии характерны тошнота, рвота, диарея, боль в эпигастрии и эрозии в желудке, вялость и усталость, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, дефицит меди, иммуносупрессия и снижение функции иммунной системы, артериальная гипотензия и др. Сокращение потребления цинка с пищей быстро приводит к симптомам его дефицита, т. к. в организме нет специфического депо, которое быстро восполняло бы его недостаток. Так, основными симптомами дефицита цинка являются: потеря аппетита, снижение концентрации внимания и запоминания, развитие психоневрологических заболеваний, стоматит и глоссит, нарушение углеводного обмена, высокая абсорбция меди, ослабление иммунной системы, задержка роста и полового влечения, развитие анемии, дерматиты, акне, истончение волос и ногтей, расстройство вкуса.

При длительном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рекомендуется обязательно применять добавки цинка. Добавление цинка в рацион снижает частоту и тяжесть респираторных инфекций, а также риск смертности от данных заболеваний в странах с низким уровнем дохода и медицины. Кроме того, установлена роль цинка в терапии COVID-19. Цинк косвенно снижает активность ангиотензинконвертирующего фермента (рецептора для связывания вируса), более того, цинк является кофактором большого количества ферментов внутриклеточной системы защиты от инфекций в организме человека (инактивирующая одно- и двуцепочечные РНК-вирусы), а в опытах *in vitro* цинк ингибировал РНК-полимеразу COVID-19, дефицит цинка провоцирует системное повышение активации NF-κB (который активизирует «цитокиновый шторм»). В связи с тем, что функция цинка в регулировании иммунной системы достоверно известна, было сделано предположение о тяжести протекания COVID-19 в организме человека с явным дефицитом цинка. Для артериальной гипертензии, атеросклероза, тромбофилии, сахарного диабета характерен дефицит данного

микроэлемента, поэтому пациенты с такими хроническими заболеваниями тяжелее переносят коронавирусную инфекцию. Таким образом, важно поддерживать уровень цинка на нормальном уровне.

Рекомендуется применение добавок цинка при терапии диареи в детском возрасте, респираторных инфекциях (в т. ч. COVID-19), перхоти, вкусовых нарушениях.

Содержание цинка в ЛП и добавках следует оценивать по его свободной (элементарной) форме, т. к. рекомендации по приему рассчитаны исходя из данного критерия. Цинкосодержащие ЛП содержат высокое содержание элементарного цинка и наиболее полно смогут восполнить его недостаток в организме.

Грамотное фармацевтическое консультирование потребителя в условиях аптеки позволяет уменьшить количество нерационального применения ЛП, улучшает приверженность к фармакотерапии и повышает медицинскую грамотность населения в рамках ответственного самолечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisov V.V. (2018) Mikroelementy selen i tsink v organizme zhenshchiny i muzhchiny: problemy i resheniya [Trace elements selenium and zinc in the body of women and men: problems and solutions]. *Consilium Medicum*, no 7, pp. 63–68.
2. Joseph I. Boullata, Vincent T. Armenti (2010) *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, USA: Humana Press.
3. Mallappa Kumara Swamy, Jayanta Kumar Patra, Gudepalya Renukaiah Rudramurthy (2019) *Medicinal plants: chemistry, pharmacology, and therapeutic applications*, U.S.A.: CRC Press, Taylor & Francis Group.
4. Whittlesea C., Hodson K. (2019) *Clinical pharmacy and therapeutics*, UK: Elsevier.
5. A.Yu. Baranovsky (2008) *Diyetologiya: Rukovodstvo* [Dietetics: A Guide]. St. Petersburg: Sputnik vracha. (in Russian)
6. Ritter J., Lewis L., Mant T., Ferro A. (2008) *A textbook of clinical pharmacology and therapeutics*, UK: Hodder Arnold.
7. Eades M.D. (1995) *Vitaminy i mineral'nyye veshchestva: Polnyy meditsinskiy spravochnik* [Vitamins and Minerals: A Complete Medical Guide]. St. Petersburg: AO «Komplekt». (in Russian)
8. Chisholm-Burns M., Schwinghammer T., Wells B., Malone P., DiPiro J., Kolesar J., Katz M., Matthias K. (2016) *Pharmacotherapy Principles & Practice*, USA: McGraw-Hill Education.
9. Michael D. Coleman (2005) *Human Drug Metabolism: An Introduction*, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Deyl M.M., Formen Dzh.K. (1998) *Rukovodstvo po immunofarmakologii* [Immunopharmacology Guide]. Moscow: Meditsina.
11. Yovanovich L., Yermakov V. (2020) Znachenie selen i tsinka v preduprezhdenii i lechenii nekotorykh zabolevaniy. Obzor. [The importance of selenium and zinc in the prevention and treatment of certain diseases. Review]. *Biogeochemical innovations under the conditions of the biosphere technogenesis correction*, no 1, pp. 71–83.
12. Nuralieva R.M. (2020) Effektivnost' primeneniya preparatov tsinka v kompleksnoy terapii neotlozhnykh sostoyaniy u detey [The effectiveness of the use of zinc preparations in the complex therapy of emergency conditions in children]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*, no 5 (59), pp. 76–78. (in Russian)
13. Abdullakhuzhayeva G.Kh., Nazhmudinova D.A. (2020) Znachenie defitsita tsinka pri infektsionnykh zabolevaniyakh [Significance of zinc deficiency in infectious diseases]. *Mezhdunarodnyy akademicheskiy vestnik*, no 1 (45), pp. 18–19.
14. Reystriy UP Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdoravookhraneni [Registers of the Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in Health Care»]. Available at: <http://www.rceth.by> (accessed July 21, 2021).
15. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2002) *Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand*, Rome.
16. Bryukhanov V.M., Zverev Y.A.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Talalayeva O.S. (2014) *Lektsii po farmakologii dlya vysshego meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya* [Pharmacology lectures for higher medical and pharmaceutical education]. Barnaul: Spektr. (in Russian)
17. Babak O.Ya., Belovol A.N., Chekman I.S. (2012) *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Kiev: VSY «Meditsina». (in Russian)
18. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (2003) *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov pishchevareniya: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev* [Rational Pharmacotherapy of Diseases of the Digestive System: A Guide for Practitioners]. Moscow: Litterra. (in Russian)
19. Carolyn D. Berdanier, Johanna T. Dwyer, David Heber (2013) *Handbook of Nutrition and Food*, USA3: CRC Press.
20. Garmaza Y.U.M., Slobozhanina Ye.I. (2021) Sovremennyye biomarkery otsenki metabolicheskogo statusa tsinkav organizme cheloveka i ikh laboratorno-dagnosticheskaya znachimost' (obzor) [Modern biomarkers for assessing the metabolic status of zinc in the human body and their laboratory diagnostic significance (review)]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa*, no 1, pp. 31–41.

21. Gromova O.A., Torshin I.Yu. (2020) Vazhnost' tsinka dlya podderzhaniya aktivnosti belkov vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta: analiz publikatsiy, posvyashchennykh COVID-19 [The Importance of Zinc for Maintaining the Activity of Innate Antiviral Immunity Proteins: Analysis of COVID-19 Publications]. *Profilakticheskaya meditsina*, no 3, pp. 131–139.
22. The International Society for Zinc Biology. Available at: <http://zinc-net.com/ISZB/index.html> (accessed July 27, 2021).
23. Wiffen P., Mitchell M., Snelling M., Stoner N. (2017) *Oxford Handbook of Clinical Pharmacy*. U.K.: Oxford University Press.
24. DiPiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Michael Posey L. (2016) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. USA: McGraw-Hill Education.
25. Papadakis M., McPhee S., Rabow M. (2019) *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*. USA: McGraw-Hill Education.
26. Astafiev V.A. (2013) *Osnovy farmakologii s retsepturoy: uchebnoye posobiye* [Fundamentals of Pharmacology with Formulation: A Tutorial]. Moscow: KNORUS. (in Russian)
27. Drogozov S.M., Gudzenko L.P., Butko YA.L., Drogozov I.V. (2010) *Pobochnoye deystviye lekarstv: uchebnik-spravochnik* [Side effects of drugs: a reference book]. Kharkov: CMM. (in Russian)
28. Felicia N.Ekeha, Nkiru E.Ekechukwuab, Chimdinma F.Chukwumaa, Ifeanyi Oscar N.Aguziea, Chinenye M.Ohanua, Chike Ebidoa, Stanley N.Oluaha (2019) Mixed vitamin C and zinc diet supplements co-administered with artemether drug improved haematological profile and survival of mice infected with *Plasmodium berghei*, *Food Science and Human Wellness*, no 3, pp. 275–282.
29. Pyrochkin V.M. (2011) *Klinicheskaya farmakologiya v terapevticheskoy praktike* [Clinical pharmacology in therapeutic practice]. Grodno: GrGMU. (in Russian)
30. World Health Organization (2011) *Zinc supplementation to improve treatment outcomes among children diagnosed with respiratory infections*, WHO technical staff.
31. Whalen K., Sharma S., Velpandian T. (2019) *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. South Asian Edition*, India: Wolters Kluwer.
32. Waqas Ullah Khan, Daniel W. Sellen (2011) *Zinc supplementation in the management of diarrhea*, World Health Organization.
33. Blenkinsopp A., Duerden M., Blenkinsopp J. (2018) *Symptoms in the pharmacy a guide to the management of common illnesses*, U.S.A.: Wiley-Blackwell.
34. Bennett P.N., Brown M.J., Sharma P. (2012) *Clinical pharmacology*, UK: Elsevier.
35. Wells B., DiPiro J., Schwinghammer T., DiPiro C. (2015) *Pharmacotherapy Handbook*, USA: McGraw-Hill Education.
36. Ian Darnton-Hill (2013) *Zinc supplementation and growth in children*, World Health Organization.
37. Katzung B.G. (2018) *Basic & Clinical Pharmacology*, USA: McGraw-Hill Education.
38. Wiffen P., Mitchell M., Snelling M., Stoner N. (2017) *Oxford Handbook of Clinical Pharmacy*, U.K.: Oxford University Press.

Подана/Submitted: 05.08.2021

Принята/Accepted: 19.09.2021

Контакты/Contacts: ya.ceny2012@yandex.by