

## РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ЦИНКА В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Шейбак Л.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В обзоре литературы представлены данные о значении цинка для плода и новорожденного. Показано, что отсутствуют надежные биомаркеры обеспеченности цинком во время беременности. Легкая и умеренная степень его недостаточности широко распространена в развивающихся странах. Недостаточность цинка отрицательно влияет на беременность и состояние новорожденного. Чаще регистрируются гипертензия, повышается риск рождения недоношенных детей, преждевременного излития околоплодных вод, присоединения инфекционных осложнений, геморрагий, перинатальная смертность, врожденные мальформации, тормозится рост плода. Показано положительное влияние пренатальных добавок цинка на нервно-психическое развитие новорожденных, их иммунную систему.*

**Ключевые слова:** недостаточность цинка, беременные, дети.

Недостаточность цинка у человека является следствием отсутствия биодоступного цинка в рационе в результате его мальнутриции или мальабсорбции [1]. Рекомендуемое в настоящее время суточное потребление цинка составляет 5 мг для новорожденных, 10 мг для детей в возрасте 1–14 лет, 12 мг для подростков и женщин, 15 мг для беременных и кормящих женщин, что позволяет поддерживать уровень цинка в плазме крови около 11–18 мМ. Однако нормы потребления цинка выдерживает примерно 55% населения развитых стран [1, 2]. При снижении биодоступности цинка, как это имеет место у лиц, потребляющих мало морепродуктов, «красного» мяса, и большое количество растительных продуктов, содержащих фитиновую кислоту, потребность в цинке может быть значительно выше [2, 3, 30].

По данным литературы, недостаточность цинка является причиной большого числа заболеваний и летальных исходов у детей в возрасте до 5 лет. Признаками легкой и умеренной недостаточности цинка являются задержка физического развития, иммунодефицитные состояния, нарушение проницаемости кишечного барьера и функционирования желудочно-кишечного тракта. В основе субклинических признаков дефицита цинка лежит окислительный стресс в клетках и тканях, а также повышенный синтез провоспалительных цитокинов. Среди детей, имевших антенатальный дефицит цинка, достоверно чаще в школьном возрасте, по сравнению с их сверстниками при нормальной обеспеченности цинком, встречается патология опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной систем, снижение резистентности организма [4, 44].

При недостаточности цинка в организме взрослого человека срабатывают гомеостатические механизмы – повышается абсорбция и снижаются потери цинка кишечником. Недостаточное накопление цинка в организме плода из-за дисфункции желудочно-кишечного тракта у беременной является основной причиной недостаточности цинка у новорожденных, что может быть причиной преждевременных родов. В дальнейшем частое развитие в течение первых лет жизни у этих детей разного рода энтеропатий еще больше нарушает всасывание цинка и/или увеличивает его эндогенные потери [5].

Недостаточность цинка в организме оказывает плейотропные эффекты на экспрессию мРНК сотен генов, изменяя биосинтез многих цинк-содержащих белков и транскрипционных факторов. Не менее 3% генома человека кодируют цинк-содержащие протеины и белковые факторы [1, 2]. Показано, что влияние нутриентной недостаточности цинка на уровне эпиге-

нома может реализоваться в последующем развитии заболеваний. Цинк является одним из микронутриентов, необходимых для функционирования эпигенома. Он принимает участие в путях генерации и контроля метилирования, а также формирования структуры ферментов и эпигенетической модификации ДНК и гистонов. ДНК метилтрансферазы, некоторые гистоновые лизинметилтрансферазы и гистондеацетилазы являются цинк-содержащими ферментами [6]. Показано, что внутриутробная недостаточность цинка у мышей значительно снижает метилирование ДНК и гистонов в печени [7]. На транскрипционном уровне цистатинин-β-синтаза, которая образует цистатинин из гомоцистеина в пути транссульфирования, контролируется Sp1 и различными цинк-зависимыми транскрипционными факторами [8]. Транскрипция серингидроксиметилтрансферазы регулируется цинком через Sp1 и MTF-1 (цинк-зависимые транскрипционные факторы), указывая на регуляторный эффект цинка в метаболизме фолатов. Этот фермент работает как «переключатель», который направляет поток фолат-активированных одноуглеродных атомов с реметилирования на синтез тимидилата и катализирует одну из реакций, которая поставит новые метильные группы из серина в метиониновый цикл [9].

В связи с этим физиологические эффекты недостаточности цинка характеризуются рядом разнообразных биохимических изменений, которые сложно связать с нарушением отдельных специфических цинк-зависимых функций, как это имеет место при недостаточности, например, железа или селена [5].

Катионы цинка выполняют в клетках три основные функции: каталитическую, структурную и регуляторную. Цинк в качестве кофактора (каталитическая функция) входит в состав ферментов всех 6 классов, которые контролируют энергетический обмен, биосинтез ДНК и белка, рост, формирование мозга и его нейротрансмиттерную функцию, репродукцию, развитие плода, стабильность плазматических мембран, степень развития окислительного стресса, пролиферативные процессы и многое другое. Открытие цинк-фингерных участков в белках показало наличие у цинка структурной функции [10]. Цинк-фингерные участки в полипептидной цепи состоят из 4 цистеиновых остатков в пределах общей структуры белковой молекулы, что позволяет катионам цинка формировать тетраэдрический комплекс. Некоторые цинк-фингерные домены содержат вместо одного из цистеиновых остатков гистидин. Цинк-фингерные последовательности имеются во многих белковых структурах, включая протеины, участвующие в клеточной дифференциации и про-

лиферации, сигнальной трансдукции (входят в состав рецепторов), клеточной адгезии, транскрипции. Ионы цинка участвуют в передаче генетической информации, синтезе, хранении и действии пептидных гормонов и структур, поддерживают сохранение нативной структуры хроматина и биомембран [5, 10].

Биологическая незаменимость цинка подтверждается существованием гомеостатических механизмов, регулирующих его абсорбцию, распределение, клеточное потребление и экскрецию. Транскрипционные факторы регулируют экспрессию генов. Их активность зависит от цинкового статуса клетки [5]. Катионы  $Zn^{2+}$  регулируют как ферментативную активность, так и стабильность белков, выступая одновременно как ион-активатор или ион-ингибитор. Регуляция доступности цинка у эукариот в первую очередь осуществляется компартиментализацией цинка и функционированием системы металлотионеин/тионеин, что позволяет контролировать клеточное содержание цинка. Цинк также модулирует процессы сигнальной трансдукции и может функционировать как модулятор синаптической нейротрансмиссии, осуществляемой глутаматом в цинк-содержащих нейронах коры мозга [11].

Участие цинка в окислительно-восстановительных процессах детерминирует нарушение обменных процессов при цинк-дефицитных состояниях. Одновременно катионы цинка стабилизируют проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, действуют в качестве протектора свободнорадикальных реакций, участвуют в процессах мембранного транспорта [5].

Хотя цинк является незаменимым микроэлементом для роста организма, недостаточно изучены механизмы его абсорбции, распределения, экскреции и ретенция у недоношенных новорожденных. В одном из исследований у недоношенных после введения стабильного изотопа цинка через рот или внутривенно на протяжении 30 суток собирались образцы плазмы, эритроцитов, мочи и фекалий. Абсорбция цинка составила  $36 \pm 5\%$  или  $7 \pm 1$  мкмоль/кг в день, в плазме концентрация цинка –  $15 \pm 1$  мкмоль  $Zn$ /л, в эритроцитах –  $41 \pm 4$  мкмоль  $Zn$ /л. Экскреция с мочой –  $0,55 \pm 0,03$  мкмоль  $Zn$ /кг в день и с фекалиями –  $17 \pm 3$  мкмоль  $Zn$ /кг в день и, таким образом, ретенция –  $5 \pm 1$  мкмоль/кг в день. Результаты данного и других исследований показывают, что здоровые, нормально развивающиеся, недоношенные, потребляющие не менее 23 мкмоль цинка/день, абсорбируют и задерживают данный микроэлемент со скоростями, равными внутриутробным [12, 13, 14].

Среднее содержание цинка в плазме крови и волосах беременных женщин составляет  $69,0 \pm 3,22$  мкг/100 мл и  $142,83 \pm 4,39$  мкг/г, соответственно, тогда как среднее содержание в пуповинной крови и волосах новорожденного составляет  $72,77 \pm 5,14$  мкг/100 мл и  $188,36 \pm 4,12$  мкг/г, соответственно. Обнаружено значительное снижение количества цинка в волосах женщин в течение беременности. Достоверно снижены концентрации цинка в пуповинной крови и волосах новорожденных, когда интервал между рождениями детей составил менее 3, 4 года [5].

Доказано, что при беременности потребность в цинке заметно увеличивается. Так, проведенный мета-анализ показывает, что недостаточное потребление цинка беременными женщинами имеет место примерно в 60-80% случаев [3]. В то время как тяжелая недостаточность цинка является относительно редким явлением, средняя и умеренная не-

достаточность этого микроэлемента широко распространена, причем не только у беременных женщин с низким социально-экономическим статусом.

При беременности физиологический уровень цинка в сыворотке снижается, в основном вследствие гемодилюции и уменьшения уровня альбумина [15]. Причем концентрация цинка в плазме начинает снижаться на ранних сроках беременности и может достигать 35% [16]. Падение уровня цинка может быть обусловлено уменьшением концентрации цинк-связывающих белков, гормональными изменениями в течение беременности и активным транспортом цинка от матери к плоду [16]. Все эти факторы снижают валидность цинка сыворотки как индикатора обеспеченности цинком во время беременности.

Концентрация цинка в плазме с  $10,5$  мМ в первом триместре снижается до  $9,5$  мМ в третьем триместре беременности [17]. Более того, во втором триместре беременности уменьшается содержание цинка в лейкоцитах крови [5, 13], что коррелирует с уровнем микроэлемента в лейкоцитах плода [5, 18]. Низкие концентрации цинка в лейкоцитах матери и плода – индикаторы тканевого содержания цинка. Согласно полученным данным, поступление цинка менее  $6,1$  мг/день на протяжении беременности ассоциируется со снижением массы тела при рождении (менее 2500 г). Следует отметить, что кишечная абсорбция цинка при беременности не повышается, а дополнительная потребность тканей плода в микроэлементе должна покрываться за счет повышенного потребления из материнских тканей [18, 19].

Повышенная потребность беременных и кормящих женщин в микронутриентах обусловлена интенсификацией функционирования эндокринных органов, специфическими изменениями в обмене веществ, необходимостью обеспечивать потребности плода, а также потерями цинка женщиной во время родов с плацентой и амниотической жидкостью, а также с грудным молоком во время лактации [19, 26].

Таким образом, в течение беременности в связи с метаболической перестройкой в женском организме и ростом плода потребность в цинке возрастает. Она может быть обеспечена только при условии адекватного поступления и эффективного усвоения цинка из пищи, так как собственные запасы цинка в организме женщины невелики. Дневной рацион беременной женщины должен содержать примерно 20 мг цинка, между тем женщины потребляют его гораздо меньше.

Показано, что недостаточность цинка приводит к повышению числа осложненных родов, выкидышей, снижению бактерицидности амниотической жидкости, увеличивает частоту врожденных уродств, нарушает рост и развитие плода. Кровапотеря в родах и последующая лактация создают предпосылки для дальнейшего ухудшения цинкового статуса женщины [5, 18]. Эксперименты на животных показывают, что недостаточность цинка у беременных крыс влияет на исход родов и состояние потомства. Увеличивается частота сложных и продолжительных родов, геморрагий, дистонии матки и плацентарной недостаточности. Эти изменения, возможно, опосредованы нарушением гормональной функции эстрогенов на уровне рецепторов, которые содержат цинк-фингерные белки [20]. Функциональная недостаточность эстрогенов нарушает сократительную способность матки, влияет на состав и структуру мембран у плода, а также состав амниотической жидкости [21].

При низких концентрациях цинка в плазме кро-

ви во время беременности наблюдается нарушение активности мембранных ферментов, чаще происходит отслойка плаценты, увеличивается риск развития дистонии матки, удлиняется продолжительность родов, увеличивается число инфекционных осложнений. Низкая обеспеченность цинком во время беременности ассоциируется с 3,5-7-кратным увеличением риска недоношенности [22].

Тяжелая недостаточность цинка у женщин, известная как «acrodermatitis enteropathica», ассоциируется со спонтанными абортами и врожденными мальформациями, тогда как при легкой и умеренной степени дефицита – с задержкой физического развития плода, преждевременными родами [17].

В ряде исследований установлено, что даже при нормальном поступлении с пищей эпизоды стресса, инфекционные заболевания могут приводить к секвестрации цинка в организме и нарушению поступления микроэлемента к плоду. Если подобное наблюдается в критические периоды органогенеза, тератогенный эффект у плода может иметь место вследствие «секвестрация-индуцируемой недостаточности цинка» [24].

Опубликованы результаты обследования 430 новорожденных с дефектами нервной трубки и 429 здоровых детей первого месяца жизни [25]. Авторы отмечают снижение риска развития врожденных аномалий при нормальной обеспеченности цинком. Показана связь между уровнем цинка в плазме или лейкоцитах и физическим развитием новорожденного [16, 26]. Одновременно с этим эксперименты на обезьянах (rhesus) показывают, что нарушение роста и развития плодов обусловлено недостаточностью цинка у беременных, причем это торможение сохраняется в постнатальный период [27].

В экспериментах на животных показано торможение развития функций головного мозга при недостаточности цинка [16, 32]. Цинк является важным компонентом для развития нервной системы вследствие наличия цинк-зависимых ферментов, а также цинк-фингерных белков, которые необходимы для нейротрансмиссии в гиппокампе [10]. Кроме того, цинк участвует в метаболизме тиреоидных гормонов, собственно транспорте гормонов, функционировании рецепторов, а также продукции предшественников нейротрансмиттеров [28, 29]. Таким образом, внутриутробный период является критическим для роста мозга у новорожденного, недостаточность цинка во время беременности может оказывать негативный эффект на последующее неврологическое и психическое развитие [27]. Выявлена положительная корреляция между потреблением цинка во время беременности и нервно-психическим развитием новорожденного в возрасте 6 месяцев [23].

Обеспеченность цинком влияет и на другие органы и системы организма. Так, плоды от матерей, дополнительно получавших цинк, имели более низкую частоту эпизодов вариабельности сердечного ритма до рождения [31, 32].

Иммунная система особо чувствительна к нарушению метаболизма цинка. При недостаточности цинка уменьшается размер тимуса и селезенки, нарушается ответ лимфоцитов на митогены, снижается концентрация иммуноглобулинов [2]. В тимусе, селезенке, лимфатических узлах и пейеровых бляшках отмечается гипоплазия, степень развития которой зависит от тяжести и продолжительности недостаточности цинка. Уменьшение популяции лимфоцитов сопровождается снижением функции

T-хелперов и натуральных киллеров при увеличении количества В-клеток. Дефицит цинка в перинатальный период может быть причиной недостаточного развития иммунной системы [1, 2, 5, 13]. Отрицательное влияние дефицита цинка на иммунную систему носит перманентный характер и ее функция восстанавливается при увеличении его потребления [32].

Одним из наиболее ранних и клинически выраженных признаков недостаточности цинка у матерей является низкий уровень иммуноглобулинов. Дефицит цинка является причиной хронического дефицита IgM и транзитного уменьшения уровней IgA и IgG2 у новорожденного [18]. Сниженный трансплацентарный транспорт IgG также может вносить вклад в снижение иммунитета у новорожденного [2]. Этот эффект наблюдается даже при легкой и умеренной недостаточности цинка во время беременности [1, 2, 5].

У потомства цинк-дефицитных животных нарушается пролиферативный ответ T-лимфоцитов на митоген. У мышей пренатальная недостаточность цинка приводила к неспособности формировать розетки после иммунизации [32]. От обеспеченности цинком зависит формирование В-клеточных рецепторов на плазматических мембранах. Помимо негативного влияния на специфический иммунный ответ у цинк-дефицитных животных отмечалось подавление врожденных иммунных реакций, таких как хемотаксис и фагоцитоз [1, 2]. Более того, пренатальная недостаточность цинка нарушает постнатальный метаболизм основных внутриклеточных цинк-связывающих белков, в частности металлотионеина, который имеет существенное значение для гомеостаза катионов цинка [33].

Влияние пренатального дефицита цинка на иммунный статус новорожденных изучено недостаточно. Вместе с тем показан положительный эффект добавок цинка у детей первого года жизни, проявляющийся снижением частоты развития и летальности от различных инфекционных заболеваний. Нами показано повышение адаптационных возможностей новорожденного при назначении цинк-содержащих препаратов энтерально в течение первой недели жизни [5].

Некоторые иммунные дефекты, вызванные пренатальным дефицитом цинка, могут проявляться в последующих поколениях. Так, у мышей обнаружено снижение концентрации IgM и нарушение пролиферации лимфоцитов во второй и третьей генерациях потомства [32]. Механизм этого нарушения неизвестен, возможно, это связано с изменением скорости метилирования иммунорегуляторных генов или другими эпигенетическими эффектами, опосредуемыми цинк-фингерными белками [34]. Следует заметить, что вышеперечисленные иммунные дефекты описаны у потомства только при тяжелом дефиците цинка. При этом наблюдающиеся гипогаммаглобулинемия, изменение спектра антител и снижение пролиферативной активности T-клеток в ответ на T-клеточные митогены могут приводить к нарушениям формирования иммунитета при вакцинации детей раннего возраста, что может иметь негативные последствия для дальнейшего состояния их здоровья. Не исключается возможность формирования в последующих поколениях иммунологических нарушений, которые носят необратимый характер [34].

Показано, что добавки цинка ликвидируют практически все изменения, наблюдаемые при недостаточности этого микроэлемента. Восстанавливается развитие тимуса, вероятно, вследствие ингибирования

ния апоптоза и, как следствие, повышается уровень тимулина [35]. Это в свою очередь способствует нормальному развитию Т-клеток и функционированию Т-хелперов. Нарушенные функции макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов также восстанавливаются. Дополнительное введение цинка может не только полностью нормализовать нарушенные иммунные функции организма, но способно даже повышать иммунный ответ [36]. Фактически, цинк является простейшим известным митогеном, способным стимулировать периферические мононуклеарные клетки. Цинк может непосредственно индуцировать синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ-1 и ИЛ-6, а также ФНО- $\alpha$  в моноцитах человека. Стимулированные цинком моноциты могут затем потенцировать Т-клетки [2, 35, 36].

В то же время экспериментальные данные и клинические наблюдения показывают, что назначение препаратов цинка должно быть обоснованным, оцениваться на основе индивидуальных потребностей и контролироваться по уровню цинка в плазме, поскольку при значительном увеличении дозы возможно подавление иммунного ответа. При назначении препаратов цинка в дозах 100-300 мг/день, т.е. примерно в 10 раз больше суточной потребности, показано снижение пролиферации лимфоцитов, хемотаксиса и активности фагоцитоза нейтрофилов человека [37]. На высокие дозы цинка по-разному реагируют моноциты и Т-клетки. Так, несмотря на выраженную стимуляцию моноцитов, которые оказались толерантны к высоким дозам цинка, функция Т-лимфоцитов нарушалась [36]. Следовательно, иммуносупрессия, вызываемая приемом больших количеств цинка, в основном влияет на функцию Т-клеток. При дозах цинка выше 100 мг/день возможно негативное влияние на гомеос-

таз других микронутриентов – снижается концентрация меди и изменяется метаболизм витамина А [38, 39].

Таким образом, очень трудно определить безопасный верхний предел при назначении цинка. ВОЗ оценивает верхний безопасный предел ежедневного потребления цинка до 13 мг для новорожденных и детей до 1 года, 23 мг для детей в возрасте 1–6 лет, 32–34 мг для подростков и до 50 мг для взрослых [40]. Однако эти рекомендации основаны на краткосрочных исследованиях и не учитывают возможных негативных последствий длительного назначения препаратов цинка. Некоторые авторы согласны с тем, что доза 50 мг цинка безопасна [41], однако обнаружено подавление активности цинк-содержащего фермента супероксиддисмутазы у здоровых взрослых людей после ежедневного приема 50 мг цинка в течение 6 недель. Как следствие, для ежедневного потребления рекомендуют уменьшить дозу цинка до 20 мг [42].

При оценке возможной токсичности добавок цинка, которая предполагает негативное взаимодействие между цинком и другими микроэлементами, а также возможные риски длительного потребления, ежедневное безопасное потребление для здорового человека предлагается на уровне 9 мг цинка для взрослых – как верхний предел без негативных побочных реакций [43]. Между тем, около 40% беременных и кормящих женщин в США без вреда для здоровья ежедневно дополнительно принимают более 15 мг цинка [3]. Следовательно, для установления реального верхнего предела безопасной дозы необходимы дальнейшие лабораторные исследования, посвященные изучению специфических дозозависимых эффектов разных препаратов цинка на организм беременной женщины и новорожденного.

### Литература

1. Prasad, A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health / A. S. Prasad // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2014. – Vol.28, № 4. – P.357-363.
2. Prasad, A. S. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease / A. S. Prasad // Adv. Nutr. – 2013. – Vol.4, № 2. – P.176-190.
3. Briefel, R. R. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / R. R. Briefel, K. Bialostosky, J. Kennedy-Stephenson [et al.] // J. Nutr. – 2000. – Vol.130, № 5. – P.1367-1373.
4. Sandstead, H. H. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency / H. H. Sandstead, J.H. Freeland-Graves // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2014. – Vol.28, № 4. – P.414-417.
5. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак – Гродно: ГрГМУ, 2003. – 82 с.
6. Ma, X. Decreased expression and DNA methylation levels of GATAD1 in preeclamptic placentas / X. Ma, J. Li, B. Brost [et al.] // Cell Signal. – 2014. – Vol.26, № 5. – P.959-967.
7. Kurita, H. Prenatal zinc deficiency-dependent epigenetic alterations of mouse metallothionein-2 gene / H. Kurita, S. Ohsako, S. Hashimoto [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2013. – Vol.24, № 1. – P.256-266.
8. Hong, K. H. Effects of dietary zinc deficiency on homocysteine and folate metabolism in rats / K. H. Hong, C. L. Keen, Y. Mizuno [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2000. – Vol.11, № 3. – P.165-169
9. Perry, C. Mimosine attenuates serine hydroxymethyl-

### Literatura

1. Prasad, A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health / A. S. Prasad // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2014. – Vol.28, № 4. – P.357-363.
2. Prasad, A. S. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease / A. S. Prasad // Adv. Nutr. – 2013. – Vol.4, № 2. – P.176-190.
3. Briefel, R. R. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / R. R. Briefel, K. Bialostosky, J. Kennedy-Stephenson [et al.] // J. Nutr. – 2000. – Vol.130, № 5. – P.1367-1373.
4. Sandstead, H. H. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency / H. H. Sandstead, J.H. Freeland-Graves // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2014. – Vol.28, № 4. – P.414-417.
5. Shejbak, V. M. Biologicheskaya rol' cinka i perspektivy' medicinskogo primeneniya cink-soderzhashhix preparatov / V. M. Shejbak, L. N. Shejbak – Grodno: GrGMU, 2003. – 82 s.
6. Ma, X. Decreased expression and DNA methylation levels of GATAD1 in preeclamptic placentas / X. Ma, J. Li, B. Brost [et al.] // Cell Signal. – 2014. – Vol.26, № 5. – P.959-967.
7. Kurita, H. Prenatal zinc deficiency-dependent epigenetic alterations of mouse metallothionein-2 gene / H. Kurita, S. Ohsako, S. Hashimoto [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2013. – Vol.24, № 1. – P.256-266.
8. Hong, K. H. Effects of dietary zinc deficiency on homocysteine and folate metabolism in rats / K. H. Hong, C. L. Keen, Y. Mizuno [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2000. – Vol.11, № 3. – P.165-169
9. Perry, C. Mimosine attenuates serine hydroxymethyl-

- transferase transcription by chelating zinc. Implications for inhibition of DNA replication / C. Perry, R. I.M. Sastry, P.J. Stover [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol.280, № 1. – P. 396-400.
10. Williams, R. J. Zinc in evolution / R. J. Williams // *J. Inorg. Biochem.* – 2012. – Vol.111. – P.104-109.
11. Marger, L. Zinc: an underappreciated modulatory factor of brain function. / L. Marger, C. R. Schubert, D. Bertrand // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – Vol.91, № 4. – P.426-435.
12. Шейбак, Л. Н. Грудное молоко, влияние экологии и вопросы естественного вскармливания / Л. Н. Шейбак – Гродно, 1999. – 140 с.
13. Шейбак, М. П. Недостаточность цинка у детей / М. П. Шейбак, Л. Н. Шейбак // *Рос. Вестник перинатол. и педиатрии* – 2000. – Т.45, № 1. – С.48-52.
14. O'Brien, R. Regulation of mineral metabolism from fetus to infant: metabolic studies / R. O'Brien // *Acta Paediatr.* – 1999. – Vol.88. – P.88-91.
15. Shah D. Magnitude of zinc deficiency and efficacy of zinc / D. Shah // *Indian J Pediatr.* – 2011. – Vol.78, №9. – P.1140-1141.
16. Tamura, T. Zinc nutriture and pregnancy outcome / T. Tamura, R.L. Goldenberg // *Nutr. Res.* – 1996. – Vol.16. – P.139-181.
17. Jameson, S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation / S. Jameson // *Ann. N.Y.Acad.Sci.* – 1993. – Vol.678. – P.178-192.
18. Favier, A. E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms / A. E. Favier // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1992. – Vol.32. – P.363-382.
19. Favier, A. E. Hormonal effects of zinc on growth in children / A. E. Favier // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1992. – Vol.32. – P.383-398.
20. Bunce, G. E. Molecular basis for abnormal parturition in zinc deficiency in rats / G. E. Bunce, F. Lytton, B. Gunesequera [et al.] // *Nutr. Reg.Preg. Lact. Infant Growth* – 1994. Vol.1. – P.209-214.
21. Olson, D. M. Control of human parturition/ D. M.Olson, J. E. Mijovic, D. W. Sadowsky // *Seminars in Perinatology* – 1995. – Vol.19. – P.52-63
22. Scholl, T. O. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery / T. O. Scholl, M. L. Hediger, J. J. Scholl [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1994. – Vol.137. – P.1115-1124.
23. Uriu-Adams, J. Y. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development / J. Y. Uriu-Adams, C. L. Keen // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* – 2010. – Vol.89, № 4. – P.313-325.
24. Keen, C. L. Primary and secondary zinc deficiency as factors underlying abnormal CNS development / C. L. Keen, M. W. Taubeneek, G. P. Daston [et al.] // *An.N.Y. Acad.Sci.* – 1993. – Vol.678. – P.37-47.
25. Velie, E. M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California / E. M. Velie, G. Block, G. M. Shaw [et al.] // *Am.J. Epidemiol.* – 1999. – Vol.150. – P. 605-616,
26. Tamura, T. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome / T. Tamura, R. L. Goldenberg, K. E. Johnston [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000 – Vol.71. – P.109-113.
27. Golub, M. Studies on marginal zinc deprivation in rhesus monkeys: IV. Growth of infants in the first year of life / M. Golub, M. E. Gershwin, L. S. Hurley [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol.40. – P.1192-1202.
28. Betsy, A. Zinc deficiency associated with
- transferase transcription by chelating zinc. Implications for inhibition of DNA replication / C. Perry, R. I.M. Sastry, P.J. Stover [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol.280, № 1. – P.396-400.
10. Williams, R. J. Zinc in evolution / R. J. Williams // *J. Inorg. Biochem.* – 2012. – Vol.111. – P.104-109.
11. Marger, L. Zinc: an underappreciated modulatory factor of brain function. / L. Marger, C. R. Schubert, D. Bertrand // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – Vol.91, № 4. – P.426-435.
12. Shejbak, L. N. Grudnoe moloko, vliyanie e'kologii i voprosy' estestvennogo vskarmlivaniya / L. N. Shejbak – Grodno, 1999. – 140 s.
13. Shejbak, M. P. Nedostatochnost' cinka u detej / M. P. Shejbak, L. N. Shejbak // *Ros. Vestnik perinatal. i pediatrii* – 2000. – Т.45, № 1. – С.48-52.
14. O'Brien, R. Regulation of mineral metabolism from fetus to infant: metabolic studies / R. O'Brien // *Acta Paediatr.* – 1999. – Vol.88. – P.88-91.
15. Shah D. Magnitude of zinc deficiency and efficacy of zinc / D. Shah // *Indian J Pediatr.* – 2011. – Vol.78, №9. – P.1140-1141.
16. Tamura, T. Zinc nutriture and pregnancy outcome / T. Tamura, R.L. Goldenberg // *Nutr. Res.* – 1996. – Vol.16. – P.139-181.
17. Jameson, S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation / S. Jameson // *Ann. N.Y.Acad.Sci.* – 1993. – Vol. 678. – P.178-192.
18. Favier, A. E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms / A. E. Favier // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1992. – Vol.32. – P.363-382.
19. Favier, A. E. Hormonal effects of zinc on growth in children / A. E. Favier // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1992. – Vol.32. – P.383-398.
20. Bunce, G. E. Molecular basis for abnormal parturition in zinc deficiency in rats / G. E. Bunce, F. Lytton, B. Gunesequera [et al.] // *Nutr. Reg.Preg. Lact. Infant Growth* – 1994. Vol.1. – P.209-214.
21. Olson, D. M. Control of human parturition/ D. M.Olson, J. E. Mijovic, D. W. Sadowsky // *Seminars in Perinatology* – 1995. – Vol.19. – P.52-63
22. Scholl, T. O. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery / T. O. Scholl, M. L. Hediger, J. J. Scholl [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1994. – Vol.137. – P.1115-1124.
23. Uriu-Adams, J. Y. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development / J. Y. Uriu-Adams, C. L. Keen // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* – 2010. – Vol.89, № 4. – P.313-325.
24. Keen, C. L. Primary and secondary zinc deficiency as factors underlying abnormal CNS development / C. L. Keen, M. W. Taubeneek, G. P. Daston [et al.] // *An.N.Y. Acad.Sci.* – 1993. – Vol.678. – P.37-47.
25. Velie, E. M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California / E. M. Velie, G. Block, G. M. Shaw [et al.] // *Am.J. Epidemiol.* – 1999. – Vol.150. – P. 605-616,
26. Tamura, T. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome / T. Tamura, R. L. Goldenberg, K. E. Johnston [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000 – Vol.71. – P.109-113.
27. Golub, M. Studies on marginal zinc deprivation in rhesus monkeys: IV. Growth of infants in the first year of life / M. Golub, M. E. Gershwin, L. S. Hurley [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol.40. – P.1192-1202.
28. Betsy, A. Zinc deficiency associated with

hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia / A. Betsy, M. Binitha, S. Sarita // *Int J Trichology* – 2013. – Vol.5, N1. – P.40-42.

29. Ertek, S. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation / S. Ertek, A. F. Cicero, O. Caglar [et al.] // *Hormones (Athens)* – 2010. – Vol.9, № 3. – P.263-268.

30. Caulfield, L. E. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian population / L. E. Caulfield, N. Zavaleta, A. Figueroa // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol.69. – P.1257-1263.

31. Meriardi, M. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves foetal neurobehavior development / M. Meriardi, L. E. Caulfield, N. Zavaleta [et al.] // *Am. J. Obst. Gynaecol.* – 1999. – Vol.180. – P.483-490.

32. Beach, R. S. Persistent immunological consequences of gestational zinc deprivation / R. S. Beach, M. E. Gershwin, L. S. Hurley // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1983. – Vol.38. – P.579-590.

33. Zalewska, M. The role of metallothionein interactions with other proteins / M. Zalewska, J. Trefon, H. Milnerowicz // *Proteomics* – 2014. – Vol.14, № 11. – P.1343-1356.

34. Keen, C. L. Gershwin M. E. Zinc deficiency and immune function / C. L. Keen // *Annu Rev Nutr.* – 1990. – Vol.10. – P.415-431.

35. Mocchegiani, E. Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice / E. Mocchegiani, L. Santarelli, M. Muzzioli [et al.] // *Int J Immunopharmacol.* – 1995. – Vol.17, № 9. – P.703-718.

36. Wellinghausen, N. The immunobiology of zinc / N. Wellinghausen, H. Kirchner, L. Rink // *Immunol Today.* – 1997. – Vol.18, № 11. – P.519-521

37. Chandra, R. K. Excessive intake of zinc impairs immune responses / R. K. Chandra // *JAMA.* – 1984. – Vol.252, № 11. – P.1443-1446.

38. Vallee, B. L. The biochemical basis of zinc physiology / B. L. Vallee, K. H. Falchuk // *Physiol Rev.* – 1993. – Vol.73, № 1. – P.79-118.

39. Christian, P. Interactions between zinc and vitamin A: an update / P. Christian, K.P. West // *Am J Clin Nutr.* – 1998. – Vol. 68, № 2. – P.435S-441S.

40. Walsh, C. T. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. / C. T. Walsh, H. H. Sandstead, A. S. Prasad [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 1994. – Vol.102, № 2. – P.5-46.

41. Favier, A. Effects of zinc deficiency in pregnancy on the mother and the newborn infant / A. Favier, M. Favier // *Rev Fr Gynecol Obstet.* – 1990. – Vol.85, № 1. – P.13-27.

42. Mertz, W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits / W. Mertz // *Nutr Rev.* – 1995. – Vol.53, № 7. – P.179-185.

43. Sandstead, H. H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper / H. H. Sandstead // *Am J Clin Nutr.* – 1995. – Vol.61, № 3. – P.621-624.44. Штыкова, О. Н. Цинкдефицит как фактор риска формирования хронической патологии у детей / О. Н. Штыкова, Т. И. Легонькова, Т. Г. Степина [и др.] // *Актуальные проблемы медицины*, Ч.2. – Гродно, 2015. – С.323-325.

hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia / A. Betsy, M. Binitha, S. Sarita // *Int J Trichology* – 2013. – Vol.5, N1. – P.40-42.

29. Ertek, S. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation / S. Ertek, A. F. Cicero, O. Caglar [et al.] // *Hormones (Athens)* – 2010. – Vol.9, № 3. – P.263-268.

30. Caulfield, L. E. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian population / L. E. Caulfield, N. Zavaleta, A. Figueroa // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol.69. – P.1257-1263.

31. Meriardi, M. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves foetal neurobehavior development / M. Meriardi, L. E. Caulfield, N. Zavaleta [et al.] // *Am. J. Obst. Gynaecol.* – 1999. – Vol.180. – P.483-490.

32. Beach, R. S. Persistent immunological consequences of gestational zinc deprivation / R. S. Beach, M. E. Gershwin, L. S. Hurley // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1983. – Vol.38. – P.579-590.

33. Zalewska, M. The role of metallothionein interactions with other proteins / M. Zalewska, J. Trefon, H. Milnerowicz // *Proteomics* – 2014. – Vol.14, № 11. – P.1343-1356.

34. Keen, C. L. Gershwin M. E. Zinc deficiency and immune function / C. L. Keen // *Annu Rev Nutr.* – 1990. – Vol.10. – P.415-431.

35. Mocchegiani, E. Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice / E. Mocchegiani, L. Santarelli, M. Muzzioli [et al.] // *Int J Immunopharmacol.* – 1995. – Vol.17, № 9. – P.703-718.

36. Wellinghausen, N. The immunobiology of zinc / N. Wellinghausen, H. Kirchner, L. Rink // *Immunol Today.* – 1997. – Vol.18, № 11. – P.519-521

37. Chandra, R. K. Excessive intake of zinc impairs immune responses / R. K. Chandra // *JAMA.* – 1984. – Vol.252, № 11. – P.1443-1446.

38. Vallee, B. L. The biochemical basis of zinc physiology / B. L. Vallee, K. H. Falchuk // *Physiol Rev.* – 1993. – Vol. 73, № 1. – P.79-118.

39. Christian, P. Interactions between zinc and vitamin A: an update / P. Christian, K.P. West // *Am J Clin Nutr.* – 1998. – Vol.68, № 2. – P.435S-441S.

40. Walsh, C. T. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. / C. T. Walsh, H. H. Sandstead, A. S. Prasad [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 1994. – Vol.102, № 2. – P.5-46.

41. Favier, A. Effects of zinc deficiency in pregnancy on the mother and the newborn infant / A. Favier, M. Favier // *Rev Fr Gynecol Obstet.* – 1990. – Vol.85, № 1. – P.13-27.

42. Mertz, W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to setting recommended dietary allowances and safety limits / W. Mertz // *Nutr Rev.* – 1995. – Vol.53, № 7. – P. 179-185.

43. Sandstead, H. H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper / H. H. Sandstead // *Am J Clin Nutr.* – 1995. – Vol.61, № 3. – P.621-624.

44. Shty'kova, O. N. Cinkdeficit kak faktor riska formirovaniya khronicheskoy patologii u detej / O. N. Shty'kova, T. I. Legon'kova, T. G. Stepina [i dr.] // *Aktual'ny'e problemy' mediciny'*, Ch.2. – Grodno, 2015. – С.323-325.

## ROLE AND IMPORTANCE OF ZINC IN PERINATOLOGY

*Sheybak L.N.*

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

---

*The review of literature presents data on the value of the zinc to the fetus and newborn. It is shown that there are no reliable biomarkers of zinc status during pregnancy. Mild to moderate deficiency is widespread in developing countries. Zinc deficiency adversely affects pregnancy and condition of a newborn. Hypertension is often recorded, there is an increase in risk of premature births, premature rupture of membranes, infectious complications, hemorrhage, perinatal mortality, congenital malformations, fetal growth is inhibited. A positive effect of prenatal zinc supplements on psychological development of newborns, their immune system is shown.*

**Key words:** zinc deficiency, pregnant women, children

---

Адрес для корреспонденции: e-mail: [lsheibak@gmail.com](mailto:lsheibak@gmail.com)

Поступила 20.02.2015