

- M.A. Tolstopyatova, G.A. Buslaeva, I.G. Kozlov // *Pediatrics*. — 2009. — Т. 87, № 1. — С.115—120.
26. *Shabalov, N.P.* Neonatologiya / N.P. Shabalov. — М.: MEDpress-inform, 2009. — Т. 2.
 27. *Ahrens, P.* Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55. — P.652—656.
 28. *Akira, S.* Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell.* — 2006. — Vol. 124, № 4. — P.783—801.
 29. *Bochud, P.Y.* Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P.Y. Bochud, Th. Calandra // *BMJ.* — 2003. — Vol. 326, № 738. — P.262—265.
 30. *Caamano, J.* NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions / J. Caamano, C.A. Hunter // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15 (3). — P.414—429.
 31. *Chang, Z.I.* Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.I. Chang // *Inflamm. Res.* — 2010. — Vol. 59 (10). — P.791—808.
 32. *Coopersmith, C.M.* Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis / C.M. Coopersmith, P.E. Stromberg, W.M. Dunne [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P.1716.
 33. *Milot, E.* Regulation of Neutrophil Survival/Apoptosis by Mcl-1 / E. Milot, J.G. Filep // *Scientific World Journal.* — 2011. — Vol. 11. — P.1948—1962.
 34. *Forster-Waldi, E.K.* Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging / E.K. Forster-Waldi, D. Sadeghi, B. Tamandl [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.121—124.
 35. *Faber, J.* Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // *J. Pediatr. Infect.* — 2006. — Vol. 25(1). — P.80—81.
 36. *Galetto Lacour, A.* Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections with fever without localizing signs / A. Galetto Lacour [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 160. — P.95—100.
 37. *Gargo, A.* Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis / A. Gargo, M. Tominac, V. Krsulovic-Hresic [et al.] // *J. Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — Vol. 135(2). — P.267—272.
 38. *Gay, N.J.* Structure and function of Toll receptors and their ligands / N.J. Gay, M. Gangloff // *Ann. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P.141—165.
 39. *Hochreiter, M.* Procalcitonin-based algorithm. Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // *Anaesthesist.* — 2011. — Vol. 60(7). — P.661—673.
 40. *Kasten, K.R.* T cells are potent early mediators of the host response to sepsis / K.R. Kasten, S.G. Adediran, D.A. Hildeman // *Shock.* — 2010. — Vol. 34(4). — P.327—336.
 41. *Kibe, S.* Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66, suppl. 2. — P.33—40.
 42. *Kopterides, P.* Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 78 (7). — P.823—835.
 43. *Mandelberg, T.G.* Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / T.G. Mandelberg, A. Dalai, I. Cesar [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 189 (11). — P.2057—2063.
 44. *Marshall, J.C.* Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine JL (Ed) / J.C. Marshall, R.W. Watson. — Berlin: Springer-Verlag, 1997. — P.100.
 45. *Medzhitov, R.* Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nature Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P.136—144.
 46. *Miyake, K.* Roles of sensor molecules in microbial recognition by Toll-like receptors / K. Miyake // *J. Endotoxin Res.* — 2006. — Vol. 12 (4). — P.195—204.
 47. *Milot, E.* Myeloid nuclear differentiation antigen, neutrophil apoptosis and sepsis / E. Milot, N. Fotouhi-Ardakani, J.G. Filep // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 3. — P.397.
 48. *Power, C.* Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P.197—211.
 49. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England Journal of Medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
 50. *Sadeghi, K.* Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195(2). — P.296—302.
 51. *Fox, S.* Neutrophil Apoptosis: Relevance to the Innate Immune Response and Inflammatory Disease / S. Fox, A.E. Leitch, R. Duffin [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2(3). — P.216—227.
 52. *Takeda, K.* Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *International Immunology.* — 2005. — Vol. 17, № 1. — P.1—14.
 53. *Viemann, D.* Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum [et al.] // *J. Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P.654—659.
 54. *Zhang, J.P.* Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 45 (2). — P.130—133.
 55. *Wang, H.* The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome / H. Wang, S. Ma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 26 (6). — P.711—715.
 56. *Wittebole, X.* Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis / X. Wittebole, D. Castaneres-Zapatero, P.F. Laterre. — *Mediators of Inflammation*, 2010.

© С.В. Халиуллина, 2013

УДК 546.47

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ РЕБЕНКА (обзор литературы)

СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА ХАЛИУЛЛИНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры детских инфекций
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия
тел: 8-917-860-92-46, e-mail: svekhal@mail.ru

Реферат. Цинк играет важную роль во многих биохимических процессах в организме человека. Дефицит цинка оказывает влияние на функциональную активность многих органов и систем: ЖКТ, центральную и периферическую нервную систему, иммунную, костную, репродуктивную системы и т.д. Важность цинка в обмене веществ человека становится особенно заметной при его недостатке. В этой статье освещаются вопросы, связанные с дефицитом цинка у детей при соматических заболеваниях и инфекционной патологии.

Ключевые слова: цинк-дефицитные состояния, диарея, дети.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIENCY IN THE CHILD (literature review)

SVETLANA V. KHALIULLINA

Abstract. Zinc plays an important role in many biochemical processes in a human body. Zinc deficiency has an effect on the functional activity of many organs and systems: gastrointestinal, central and peripheral nervous system, immune, skeletal, reproductive system, etc. The importance of zinc in human metabolism becomes especially noticeable when it is deficient (when it is in short supply). This article highlights the issues related to zinc deficiency among children with medical disorders and infectious diseases.

Key words: zinc-deficient state, diarrhea, children.

Цинк (Zn) — один из важнейших микроэлементов (МЭ), необходимых человеку на протяжении всей его жизни, начиная с внутриутробного периода своего развития и заканчивая глубокой старостью. Он входит в группу так называемых эссенциальных или незаменимых МЭ наряду с железом, йодом, медью, селеном, марганцем и др. [1]. Запасы цинка в организме человека достаточно малы и составляют около 1,5—3 г. Эта цифра зависит от многих факторов: возраста и пола человека, состояния слизистой оболочки ЖКТ, наличия сопутствующих заболеваний, беременности и пр. [2—8]. Цинк содержится практически во всех органах и тканях [6—8]. Около 62—63% запасов цинка находится в скелетной мускулатуре. По данным ряда исследователей [9, 10], в организме человека цинк распределен следующим образом (мкг/г): кожа, надпочечники — 6, яичник — 12, мозг — 13, лимфоузлы — 14, ЖКТ — 21, сердце — 27, почки — 37, печень — 38, мышцы — 48, кости — 66, предстательная железа — 87, сперма — 125. Цельная кровь содержит порядка 2,5—5,3 мкг/мл цинка [11, 12]. В плазме его меньше — 0,7—1,2 мкг/мл (около 0,2—1% от общего содержания в организме) [12, 13]. В сыворотке крови цинка содержится несколько больше (1,1—1,3 мкг/мл), чем в плазме, за счет разрушенных тромбоцитов и большей концентрации [10].

Гомеостаз цинка поддерживается преимущественно через ЖКТ [10]. Депо этого МЭ в организме человека нет. В организм он поступает с пищей. Суточная потребность взрослого человека в цинке колеблется от 10 до 25 мг [6, 9]. В этом отношении важны половые и возрастные различия. Оптимальная ежедневная доза Zn для мужчин выше, чем для женщин. В период полового созревания мужчин значительно усиливается метаболизм, а следовательно, растет потребление и содержание цинка в организме. У женщин в период беременности наблюдается сходная ситуация. Это связано с активным трансплацентарным транспортом Zn [2, 5—9, 10, 14, 15]. Около 90% суточного цинка выводится через кишечник, остальное — с мочой и лишь незначительная часть с потом. В нормальных условиях количество выводимого и получаемого человеком цинка должно быть примерно одинаковым, т.е. процессы поглощения экзогенного цинка, желудочно-кишечной секреции и экскреции эндогенного цинка равновелики [7, 8, 10, 16—18]. У детей этот баланс смещается в положительную сторону в связи с активным ростом. Отрицательным он становится при различных Zn-дефицитных состояниях, связанных с недостаточностью этого МЭ в пище, при нарушении всасывания, усилении экскреции и пр. [5, 8, 9, 12, 13].

Основными пищевыми источниками цинка для человека являются мясо, печень, бобовые, различные сыры [9, 16]. Большое содержание животного белка в

пище обычно усиливает абсорбцию цинка из кишечника (всасывается порядка 60%). При уменьшении же доли животных белков прямо пропорционально снижается и доля абсорбированного цинка (10—30%) [10, 16]. Лидер по содержанию этого МЭ — устрицы, чуть меньше его содержится в тыквенных семечках [18]. Дефицит цинка у детей является значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно она актуальна в развивающихся странах [16]. Это в немалой мере связано с особенностями питания их жителей: хроническое недоедание, потребление преимущественно зерновых культур с высоким содержанием фитатов (непереваримых растительных соединений гемицеллюлозы, растительных смол, пектинов), подавляющих процесс всасывания алиментарного цинка [10, 16, 18—20]. Процесс всасывания зависит также и от других микроэлементов, содержащихся в пище. Чаще всего они конкурируют друг с другом. Так, присутствие в пище большого количества железа снижает абсорбцию цинка примерно в 2 раза [10, 18]. Присутствие меди также снижает всасывание Zn в ЖКТ за счет конкурентной связи с транспортными металлоферментами [10, 22].

Всасывание цинка начинается в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от многих причин: состава пищи, состояния слизистой оболочки ЖКТ и пр. По данным исследователей [9, 10, 16], 40—45% Zn всасывается в двенадцатиперстной кишке, 15—21% — в тощей и подвздошной, на долю желудка приходится 1—2%. Сам процесс проходит 2 фазы: первая (быстрая) — через исчерченную каемку энтероцитов по механизму регулируемой облегченной диффузии, вторая (более медленная) — через базолатеральную мембрану [10, 22]. Субклеточные механизмы поглощения цинка до конца не изучены [16]. Опубликованы данные [15, 16, 23—26] об участии так называемых транспортеров цинка (zinc transporters, ZnT) — трансмембранных белков, обеспечивающих проникновение этого МЭ внутрь клетки. Металлотионеины предположительно участвуют в регуляции метаболизма цинка, снижая эффективность абсорбции при повышенном потреблении экзогенного цинка, связывают токсические метаболиты и др.

Всосавшийся из кишечника цинк попадает в кровяное русло. В цельной крови содержится около 7—8 мг/л Zn, причем около 2/3 этого количества — в эритроцитах [9, 10, 15, 16]. В плазме около 80% цинка связано с альбумином, остальная часть с β_2 -макроглобулином и трансферрином [14, 15, 16]. Опубликованы данные, подтверждающие зависимость уровня этого МЭ от концентрации альбумина в плазме [13]. С током крови из ЖКТ цинк поступает в печень, где синтезируются основные Zn-содержащие белки.

Цинк входит в состав ряда ферментов: трансфераз (РНК- и ДНК-полимераз, обратной транскриптазы,

тимидинкиназы, нуклеотидилтрансферазы, карбоксипептидазы и других пептидаз), гидролаз (щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, аминопептидазы и т.д.), лиаз (альдолазы, карбоангидразы и т.д.), оксидоредуктаз (алкогольдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, и т.д.), лигаз и изомераз [10, 14—16]. Без этого элемента невозможен обмен белков, жиров, углеводов [6—10, 13, 14, 16]. Zn принимает непосредственное участие в процессах, связанных с усиленным клеточным делением (рост, заживление ран, сперматогенез) [10, 16]. Этот МЭ активно участвует в иммуногенезе, опосредованно влияя на синтез Т-лимфоцитов, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов и т.д. [9, 10]. От него зависит активность, стабилизация и депонирование многих гормонов в организме (гормоны нейрогипофиза, поджелудочной, щитовидной, половых желез, надпочечников). Zn выступает в качестве синергиста/антагониста при всасывании многих микроэлементов, витаминов (железо, медь, магний, витамины А, Е, фолиевая кислота и др.), влияет на их обмен. Цинк присутствует в специфическом протеине — густине, вырабатываемом околоушными слюнными железами. Густин отвечает за вкусовые ощущения человека [10, 15]. Таким образом, биологическую роль цинка в организме трудно переоценить.

Дефицит цинка — достаточно распространенное состояние. Лабораторным признаком является снижение его уровня в плазме (сыворотке) крови. Этот показатель достаточно лабилен. На него оказывает влияние множество факторов: особенности питания, циркадные ритмы (уровень достигает максимальных значений в утренние часы), возраст, пол, наличие беременности, использование гормональных контрацептивов, лекарственных препаратов (кофеина, ингибиторов АПФ, натрия вильпроата, этамбутола и пр.), инфекционные и онкологические заболевания, воспалительные процессы, травмы, избыток алиментарного железа и т.д. [16, 27—28, 32].

ВОЗ и International Zinc Nutrition Consultative Group, (2007—2009 гг.) [16, 29—31] рекомендуют считать допустимыми биомаркерами Zn-дефицитных состояний низкую концентрацию этого элемента в плазме, моче и волосах. Опубликованные результаты исследований по вопросу референтных значений достаточно противоречивы. Различия связаны с длительностью применения добавок цинка, сроками обследования, исходного уровня этого МЭ, особенностями питания и пр. [16, 27, 28—30]. Тем не менее при оценке возможного дефицита цинка на уровне популяций рекомендовано использовать определение количества Zn в плазме крови [29, 32]. Существуют и иные подходы к оценке его уровня в организме человека. Они, в частности, основаны на определении концентрации Zn-зависимых белков, в первую очередь, ферментов: карбоангидразы, супероксиддисмутаза, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, а также металлотионеина, ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови [10, 15]. Было показано, что кратковременная цинк-дефицитная диета (0,55 мг в день в течение 12 дней) с последующим его восполнением (50 мг/сут в течение 30 дней) приводит к снижению концентрации металлотионеина в эритроцитах, в то время как содержание цинка в плазме крови за это время не изменялось [28]. Исследователи предположили, что метод оценки концентрации металлотионеина является более чувствительным при непродолжительном

по времени недостатке поступления алиментарного цинка в организм человека. Наиболее ранний маркер Zn-дефицитных состояний — снижение уровня щелочной фосфатазы. Этот показатель удобен в оценке эффективности заместительной терапии [10, 15]. К сожалению, у детей он мало информативен из-за быстрого роста костной ткани (повышен уровень неспецифической тканевой щелочной фосфатазы костного происхождения).

Получили достаточно широкое распространение методики определения уровня цинка в волосах, ногтях, слюне и т.д. Предложен метод оценки дефицита цинка по активности цинк-зависимого белка густина в слюне. Метод основан на субъективной оценке вкусовых ощущений, а потому недостаточно надежен [10].

Существуют различные лабораторные методы измерения концентрации цинка в средах человеческого организма. Наиболее широко используемым на сегодняшний день является метод пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии (FAAS). Разработаны и другие методики: атомно-абсорбционная спектроскопия с использованием графитовой печи (GFAAS), масс-спектрометрия и атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS, ICP-AES), нейтронно-активационный анализ (НАА), X-Ray-спектроскопия (PIXE) и анодная инверсионная вольтамперометрия (ASV) [12, 16, 33, 34].

Впервые проблема дефицита цинка как медицинская была обозначена в 1961 г. Этому предшествовали исследования группы ученых во главе с А.С. Prasad [35, 36]. В 1958 г., изучая железодефицитные состояния у жителей Шираза в Иране, они обратили внимание на пациентов, у которых клинические признаки железодефицитной анемии «не укладывались» в общепринятые рамки. У обследованных отмечали выраженное замедление роста (карликовость), гипогонадизм, гепатоспленомегалию, анемию, значительное снижение уровня щелочной фосфатазы в крови. Их кожа была грубой и сухой (гиперкератоз), отмечалась психическая заторможенность, геофагия (они употребляли в пищу около 0,5 кг глины в день). Диета этих людей состояла только из хлеба, они практически не употребляли животные белки [36].

На сегодняшний день опасности развития Zn-дефицитных состояний подвержено около 17—25% населения Земли [37, 38]. Недавнее исследование, проводившееся в Японии, выявило незначительный дефицит цинка примерно у 20% и выраженный — у 10% жителей этой страны [39]. Риск развития дефицита цинка оценен как 10% в регионах Северной Африки, Восточного Средиземноморья, США и Канаде, и как 33% — в Юго-Восточной Азии [40]. По данным Российского общества микроэлементологии, распространенность дефицита этого МЭ в России достаточно большая и достигает цифр в 30—90% в отдельных регионах страны [41]. Т.В. Фролова с соавт. в 2010 г. [6], изучая уровень цинка у школьников Харьковской области, выявили Zn-дефицитные состояния у 66,2% детей (менее 40% нормы) и у 28,3% детей — в пределах 21—40%.

Клинические проявления дефицита цинка весьма разнообразны. Они варьируют в широких пределах и могут встречаться на протяжении всей жизни человека. Так, дефицит цинка в организме беременной женщины и плода может привести к преждевременным родам, атоническим маточным кровотечениям, внутриутробной

гипотрофии, врожденным аномалиям у ребенка [9, 42]. Некоторые исследователи связывают токсикозы во время беременности с дефицитом цинка. Он незаменим в период интенсивного роста организма. Участвуя в процессах клеточного деления, он стимулирует рост костной и мышечной ткани. Это же свойство цинка лежит в основе его антиульцерогенного действия. Этот МЭ необходим в процессах рубцевания ран, заживления ожогов, язв кожи и слизистых [7—10].

У мужчин Zn участвует в процессах полового созревания, сперматогенеза, поддерживает нормальный уровень тестостерона. В литературе представлены данные исследований, показывающие снижение уровня цинка в крови мужчин с аденомой простаты [9, 42].

Опубликовано большое количество работ, посвященных особенностям метаболизма цинка при заболеваниях ЖКТ: целиакии, болезни Крона, хроническом гастродуодените, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д., патологии билиарной системы [1, 3, 7—10, 31, 35, 41, 42].

В дерматологии недостаток цинка ассоциирован с угревой сыпью, себореей, алопецией, повышенной потливостью, псориазом. Маркером дефицита цинка можно считать появление лейконихий (белых пятен на ногтях). Одно из наиболее выраженных проявлений цинк-дефицитного состояния — энтеропатический акродерматит (синдром, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу) [6, 9, 10, 42].

Со стороны центральной и периферической нервной систем с дефицитом цинка связывают поведенческие расстройства, депрессию, эмоциональную лабильность, нарушение способности к концентрации внимания, снижение памяти, развитие периферических нейропатий и т.д. [10, 22, 42, 43].

В эндокринологии дефицит цинка приводит к нарушению синтеза инсулина, гормонов щитовидной железы [9, 42, 43]. В исследованиях показано, что у пациентов с сахарным диабетом сывороточные уровни цинка обычно имеют более низкие значения по сравнению с контролем [42].

Эксперименты на животных показали, что в условиях дефицита цинка нарушается усвоение глюкозы клетками хрусталика глаза, что является одной из возможных причин развития катаракты [16]. Предполагается связь дефицита цинка с макулодистрофией сетчатки и другой патологией глаз [43].

Исследования показали, что с возрастом уровень цинка в организме снижается [10, 16]. Предполагается, что появление головокружения, шума в ушах, прогрессирующей потери слуха, изменения обоняния и вкуса могут быть связаны с нарастающим дефицитом цинка [9, 43].

Zn-дефицитные состояния нередко регистрируются и при инфекционной патологии. Они особенно выражены при тяжелых и генерализованных формах инфекций у детей [44]. В эксперименте *in vitro* показано наличие противовирусной активности цинка в отношении пикорнавирусов: риновирусов, вирусов Коксаки, Mengovirus (Encephalomyocarditisvirus, EMCV) [45, 46].

Данные о влиянии дефицита этого МЭ на острые инфекционные процессы в верхних и нижних дыхательных путях весьма противоречивы [45]. Есть исследования, подтверждающие положительный эффект добавок цинка в схемы лечения больных (укорочение сроков выраженности клинических проявлений). В то же

время имеются сообщения об отсутствии статистически значимых различий с контролем при неосложненных ОРВИ, внебольничных пневмониях и др. [45, 47].

Сравнительно недавно опубликованы данные американских ученых (2012), показывающие эффективность солей цинка при лечении пациентов, больных вирусом простого герпеса 2-го типа [48]. Достигнуты обнадеживающие результаты в области разработки Zn-содержащих антисептических кремов местного действия, препятствующих распространению ВИЧ и ВПГ-2 при половых контактах у обезьян [49].

Наибольшее количество работ посвящено проблеме дефицита цинка при инфекционной патологии ЖКТ у детей. В рекомендациях ВОЗ и ЮНИСЕФ по клиническому ведению диареи приведены результаты большого числа исследований, посвященных этой проблеме [50]. Объединенные данные рандомизированных клинических испытаний подтверждают необходимость назначения препаратов Zn в комплексной терапии инфекционных заболеваний кишечника у детей, особенно на территориях, где распространенность цинк-дефицитного состояния крайне высока. Показано, что применение солей цинка достоверно сокращает длительность диарейного синдрома на 25%, предотвращая развитие персистирующих форм. Подсчитано, что пероральная добавка цинка снижает объем стула примерно на треть. Профилактические эффекты цинка доказаны в исследованиях по изучению длительного применения этой группы препаратов у детей в развивающихся странах с исходно низким его уровнем в крови. Было показано снижение показателя инцидентности (заболеваемости) на 18% и превалентности (распространенности) — на 25% [50] по сравнению с контролем.

В опубликованном в 2012 г. [51] кохрановском исследовании представлены объединенные результаты 24 испытаний, включивших обследование 9 128 детей. Показано, что добавка цинка сокращает продолжительность острой диареи у детей старше 6 мес в среднем на 10 ч (MD — 10,44 ч; 95%ДИ от -21,13 до 0,25; 2 091 ребенок, 5 испытаний, низкое качество доказательств) и, вероятно, снижает число детей с продолжительностью поноса до 7-го дня (ОР = 0,73; 95%ДИ от 0,61 до 0,88; 3865 детей, 6 испытаний, среднее качество доказательств). У детей с признаками умеренного недоедания эффект был более выражен: длительность диареи сокращалась примерно на 27 ч (MD — 26,98 ч; 95%ДИ от -14,62 до -39,34; 336 детей, 3 испытания, высокое качество доказательств). Интересно, что у детей первых 6 мес жизни добавление цинка в пищу не влияло на среднюю продолжительность острой диареи (MD — 5,23 ч; 95%ДИ от -4,00 до 14,45; 1 334 детей, 2 испытания, низкое качество доказательств), а даже наоборот — увеличивало ее продолжительность до 7 дней (ОР = 1,24; 95%ДИ от 0,99 до 1,54; 1 074 детей в одном исследовании, среднее качество доказательств). При персистирующей же диарее добавление препаратов цинка сокращало ее продолжительность примерно на 16 ч (MD — 15,84 ч; 95%ДИ от -25,43 до -6,24; 529 детей, 5 испытаний, среднее качество доказательств). Авторы делают вывод о необходимости назначения такого рода препаратов при лечении инфекционных диарей у детей с 6 мес в странах с высокой распространенностью Zn-дефицитных состояний.

Существует 5 солей цинка, рекомендованных группой по контролю за продуктами и лекарствами США (GRAS) как безопасные: сульфат, ацетат, глюконат, оксид и карбонат [52]. Все они используются в пищевой промышленности для обогащения продуктов питания. Их применение постоянно увеличивается, преимущественно за счет оксида и сульфата цинка [53]. В России предпочтение также отдается сульфату цинка. Он входит в состав многих поливитаминов, лекарственных препаратов комбинированного действия: «Олиговит», «Компливит», «Супрадин», «Фенюльс цинк», «Диацин» и др. Единственный на российском фармацевтическом рынке монокомпонентный препарат сульфата цинка для перорального применения — таблетки «Цинктерал».

В настоящее время рекомендовано включать соли цинка в терапию острой диареи как дополнение к пероральной регидратации [16, 31, 50, 54]. В качестве лекарственного средства соли цинка назначаются из расчета 20 мг элементарного цинка в сутки детям старше 6 мес и 10 мг — старше 3 в течение всего периода диареи и затем дополнительно еще 7 дней [50, 54]. Цинк также рекомендован как рутинное средство при лечении хронической диареи у пациентов с тяжелой недостаточностью питания [50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Забелина, В.Д. Микроэлементы и микроэлементозы. Похвальное слово о меди / В.Д. Забелина // Consilium Provisorum. — 2005. — Т. 5, № 6. — С.45—51.
2. Krebs, N.E. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N.E. Krebs, K.M. Hambidge // *Biomaterials*. — 2001. — Vol. 14. — № 3—4. — P.397—412.
3. Krebs, N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract / N.F. Krebs // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1374—1377.
4. King, J.C. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men / J.C. King, D.M. Shames, N.M. Lowe [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 74. — № 1. — P.116—124.
5. King, J.C. Zinc homeostasis in humans / J.C. King, D.M. Shames, L.R. Woodhouse // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1360—1366.
6. Фролова, Т.В. Региональный профиль обеспеченности цинком детей Харьковского региона / Т.В. Фролова, О.В. Охупкина // *Здоровье ребенка*. — 2010. — Т. 4, № 25. — С.63—66.
7. Мальцев, С.В. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей / С.В. Мальцев, Р.А. Файзуллина // *Педиатрия*. — 2002. — № 3. — С.49—51.
8. Файзуллина, Р.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений обмена микроэлементов при хронической гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста и разработка методов их коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Р.А. Файзуллина. — Н. Новгород, 2002.
9. Валеев, В.С. Обмен цинка в организме человека / В.С. Валеев. — URL: <http://ipen.ru/ipencontent/index.php/biokhimiya-i-meditcina/blog/16-obmen-tsinka-v-organizme-cheloveka>
10. Мухина, Ю.Г. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка / Ю.Г. Мухина, С.О. Ключников, О.К. Нетребенко [и др.] // Авторские лекции по педиатрии. — 2005.
11. Ohno, T. Precise Zn isotopic ratio measurements of human red blood cell and hair samples by multiple collector-ICP-mass spectrometry / T. Ohno, A. Shinohara, M. Chiba [et al.] // *Anal. Sci.* — 2005. — Vol. 21, № 4. — P.425—428.
12. Tietz Clinical guide to laboratory tests / ed. A.N.V. Wu. — 4-th ed. — USA, W.B Saunders Company, 2006. — 1798 p.
13. Strand, T.A. Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea / T.A. Strand, R.K. Adhikari, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79, № 3 — P.45145—45146.
14. Florea, D.I. We and zinc / D.I. Florea, J. Molina Lypez, E. Millen [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.691—700.
15. Гмошинский, И.В. Микроэлементы в питании человека: биологические индикаторы недостаточности цинка / И.В. Гмошинский, Б. Мунхуу, В.К. Мазо // *Вопросы питания*. — 2006. — Т. 75, № 6. — С.4—11.
16. Brown, K.H. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control / K.H. Brown, J.A. Rivera, Z. Bhutta [et al.] // *Food Nutr. Bull.* — 2004. — Vol. 25. — P.99—203.
17. Van Wouwe, J.P. Comparison between total and ultrafiltrable serum zinc as test to diagnose zinc deficiency in infants and children / J.P. Van Wouwe, I. Waser // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 1994. — Vol. 40, № 3. — P.203—211.
18. Скальный, А.В. Цинк и здоровье человека / А.В. Скальный. — Оренбург: РИК ГОУ ОФЕ, 2003. — 80 с.
19. Manary, M.J. Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet / M.J. Manary, C. Hotz, N.F. Krebs [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75, № 6. — P.1057—1061.
20. Hunt, J.R. Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? / J.R. Hunt // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2010. — Vol. 80, № 4—5. — P.257—262.
21. Mazariegos, M. Neither a zinc supplement nor phytate-reduced maize nor their combination enhance growth of 6- to 12-month-old Guatemalan infants / M. Mazariegos, K.M. Hambidge, J.E. Westcott [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P.1041—1048.
22. Авцын, А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш [и др.]. — М., 1991. — С.497.
23. Davis, S.R. Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc-dependent zinc transporter-1 expression / S.R. Davis, R.J. McMahon, R.J. Cousins // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128, № 5. — P.825—831.
24. Торшин, И.Ю. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Т.П. Гришина [и др.] // *Трудный пациент*. — 2010. — № 3. — С.45—54.
25. Гельфанд, М.С. Что может биоинформатика / М.С. Гельфанд // *Химия и жизнь*. — 2009. — № 9. — С.10—15.
26. Antala, S. The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals / S. Antala, R.E. Dempski // *Biochemistry*. — 2012. — Vol. 51, № 5. — P.963—973.
27. Hotz, C. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutritional Examination Survey Data (1976—1980) / C. Hotz, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78. — P.756—764.
28. Wessells, K.R. Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men / K.R. Wessells, J.M. Jorgensen, S.Y. Hess [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 21. — P.28—33.
29. Hess, S.Y. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status / S.Y. Hess, J.M. Pearson, J.C. King // *Food Nutr. Bull.* — 2007. — Vol. 28. — P.403—429.
30. Lowe, N.M. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review / N.M. Lowe, K. Fekete, T. Decsi // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 2040—2051.
31. IZiNCG (International Zinc Nutrition Collaborative Group). Assessing population zinc status with serum zinc concentration. IZiNCG Technical Brief No. 02. 2007. Available from: <http://www.izincg.org> (cited 7 July 2008).
32. Sun, J. Observation on effectiveness of fortified flour on nutrition status improvement of poor area women in Weichang

- County of Hebei Province in China / J. Sun, J. Huo, W. Li [et al.] // Wei. Sheng Yan Jiu. — 2008. — Vol. 37. — P.199—202.
33. Определение содержания цинка, никеля, меди и хрома в крови методом атомной абсорбции. — МУК 4.1.777-799.
 34. Kollander, B. Fast multi-element screening of non-digested biological materials by slurry introduction to ICP-AES / B. Kollander, M. Andersson, J. Pettersson // Talanta. — 2010. — Vol. 80, № 5. — P.2068—2075.
 35. Sandstead, H.H. Human zinc deficiency: discovery to initial translation / H.H. Sandstead // Adv. Nutr. — 2013. — Vol. 4, № 1. — P.76—81.
 36. Prasad, A.S. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia / A.S. Prasad, J.A. Halsted, M. Nadimi // Am. J. Med. — 1961. — P.532—546.
 37. Wessells, K.R. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting / K.R. Wessells, K.H. Brown // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 11. — P.505—568.
 38. Maret, W. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W. Maret, H.H. Sandstead // J. Trace Elem. Med. Biol. — 2006. — Vol. 20, № 1. — P.3—18.
 39. Kubori, S. Differences in the serum zinc level of rural and urban residents in a city in the central part of Japan, examined at annual community-wide health examination / S. Kubori, R. Kurasawa, S. Okada [et al.] // Biomed. Res. Trace Elements. — 2006. — Vol. 17. — P.335—338.
 40. Wuehler, S.E. Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates / S.E. Wuehler, J.M. Pearson, K.H. Brown // Public Health Nutr. — 2005. — Vol. 8. — P.812—819.
 41. Ших, Е.В. Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов / Е.В. Ших // СВОП. — 2011. — № 3. — С.33—38.
 42. Студеникин, В.М. Цинк в нейроредиагностики и нейродиагностики / В.М. Студеникин, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С.44—47.
 43. Grahn, B.H. Zinc and the Eye / B.H. Grahn, P.G. Paterson, K.T. Gottschall-Pass [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. — 2001. — Vol. 20. — P.106—118.
 44. Bhutta, Z.A. Zinc and early child health: a perspective from developing countries. Zinc and human health-recent scientific advances and implications for public health / Z.A. Bhutta. — Stockholm: International Zinc Association, 2000.
 45. Eby, G.A. Zinc lozenges as cure for the common cold — a review and hypothesis / G.A. Eby // Med. Hypotheses. — 2010. — Vol. 74, № 3. — P.482—492.
 46. Krenn, B.M. Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections / B.M. Krenn, E. Gaudernak, B. Holzer [et al.] // J. Virol. — 2009. — Vol. 83, № 1. — P.58—64.
 47. Valentiner-Branth, P. A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2—35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal / P. Valentiner-Branth, P.S. Shrestha, R.K. Chandyo [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 91, № 6. — P.1667—1674.
 48. Antoine, T.E. Prophylactic, therapeutic and neutralizing effects of zinc oxide tetrapod structures against herpes simplex virus type-2 infection / T.E. Antoine, Y.K. Mishra, J. Trigilio et al. // Antiviral Res. — 2012. — Vol. 96, № 3. — P.363—375.
 49. Fernandez-Romero, J.A. Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge / J.A. Fernandez-Romero, C.J. Abraham, A. Rodriguez [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56, № 1. — P.358—368.
 50. Implementing the new recommendations of the clinical management of diarrhoea. — Geneva: World Health Organization, 2006.
 51. Lazzarini, M. Oral zinc for treating diarrhoea in children / M. Lazzarini, L. Ronfani // Cochrane Database Syst. Rev. — 2012. — Jun. 13. — P.6—CD005436.
 52. Brown, K.H. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs / K.H. Brown, K.M. Hambidge, P. Ranum // Food Nutr. Bull. — 2010. — Vol. 31. — P.62—74.
 53. Whittaker, P. Iron and zinc interactions in humans / P. Whittaker // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68 (suppl.). — P.442—446.
 54. INCLEN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group. Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2006. — Vol. 42. — P.300—305.

REFERENCES

1. Zabelina, V.D. Mikroelementy i mikroelementozy. Pohval'noe slovo o medi / V.D. Zabelina // Consilium Provisorum. — 2005. — Т. 5, № 6. — С.45—51.
2. Krebs, N.E. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N.E. Krebs, K.M. Hambidge // Biometals. — 2001. — Vol. 14. — № 3—4. — P.397—412.
3. Krebs, N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract / N.F. Krebs // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1374—1377.
4. King, J.C. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men / J.C. King, D.M. Shames, N.M. Lowe [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 74. — № 1. — P.116—124.
5. King, J.C. Zinc homeostasis in humans / J.C. King, D.M. Shames, L.R. Woodhouse // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130 (suppl. 5). — P.1360—1366.
6. Frolova, T.V. Regional'nyi profil' obespechennosti cinkom detei Har'kovskogo regiona / T.V. Frolova, O.V. Ohapkina // Zdorov'e rebenka. — 2010. — Т. 4, № 25. — С.63—66.
7. Mal'cev, S.V. Narushenie balansa cinka pri hronicheskom gastroduodenite u detei / S.V. Mal'cev, R.A. Faizullina // Pediatriya. — 2002. — № 3. — С.49—51.
8. Faizullina, R.A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie narushenii obmena mikroelementov pri hronicheskoi gastroduodenal'noi patologii u detei shkol'nogo vozrasta i razrabotka metodov ih korrekcii: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk / R.A. Faizullina. — N. Novgorod, 2002.
9. Valeev, V.S. Obmen cinka v organizme cheloveka / V.S. Valeev. — URL: <http://ipenant.ru/ipencontent/index.php/biokhimiya-i-medsina/blog/16-obmen-tsinka-v-organizme-cheloveka>
10. Muhina, Yu.G. Klinicheskoe znachenie narushenii metabolizma cinka / Yu.G. Muhina, S.O. Klyuchnikov, O.K. Ntrebenko [i dr.] // Avtorskie lektsii po pediatrii. — 2005.
11. Ohno, T. Precise Zn isotopic ratio measurements of human red blood cell and hair samples by multiple collector-ICP-mass spectrometry / T. Ohno, A. Shinohara, M. Chiba [et al.] // Anal. Sci. — 2005. — Vol. 21, № 4. — P.425—428.
12. Tietz Clinical guide to laboratory tests / ed. A.N.B. Wu. — 4-th ed. — USA, W.B. Saunders Company, 2006. — 1798 p.
13. Strand, T.A. Predictors of plasma zinc concentrations in children with acute diarrhea / T.A. Strand, R.K. Adhikari, R.K. Chandyo [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, № 3 — P.45145—45146.
14. Florea, D.I. We and zinc / D.I. Florea, J. Molina Lypez, E. Millen [et al.] // Nutr. Hosp. — 2012. — Vol. 27, № 3. — P.691—700.
15. Gmshinskii, I.V. Mikroelementy v pitanii cheloveka: biologicheskie indikatory nedostatochnosti cinka / I.V. Gmshinskii, B. Munhuu, V.K. Mazo // Voprosy pitaniya. — 2006. — Т. 75, № 6. — С.4—11.
16. Brown, K.H. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control / K.H. Brown, J.A. Rivera, Z. Bhutta [et al.] // Food Nutr. Bull. — 2004. — Vol. 25. — P.99—203.

17. *Van Wouwe, J.P.* Comparison between total and ultrafiltrable serum zinc as test to diagnose zinc deficiency in infants and children / J.P. Van Wouwe, I. Waser // *Biol. Trace. Elem. Res.* — 1994. — Vol. 40, № 3. — P.203—211.
18. *Skal'nyi, A.V.* Cink i zdorov'e cheloveka / A.V. Skal'nyi. — Orenburg: RIK GOU OGE, 2003. — 80 s.
19. *Manary, M.J.* Zinc homeostasis in Malawian children consuming a high-phytate, maize-based diet / M.J. Manary, C. Hotz, N.F. Krebs [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75, № 6. — P.1057—1061.
20. *Hunt, J.R.* Algorithms for iron and zinc bioavailability: are they accurate? / J.R. Hunt // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2010. — Vol. 80, № 4—5. — P.257—262.
21. *Mazariegos, M.* Neither a zinc supplement nor phytate-reduced maize nor their combination enhance growth of 6- to 12-month-old Guatemalan infants / M. Mazariegos, K.M. Hambidge, J.E. Westcott [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P.1041—1048.
22. *Avcyn, A.P.* Mikroelementy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya / A.P. Avcyn, A.A. ZHavoronkov, M.A. Rish[i dr.]. — M., 1991. — S.497.
23. *Davis, S.R.* Metallothionein knockout and transgenic mice exhibit altered intestinal processing of zinc with uniform zinc-dependent zinc transporter-1 expression / S.R. Davis, R.J. McMahon, R.J. Cousins // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128, № 5. — P.825—831.
24. *Torshin, I.Yu.* Ierarihiya vzaimodeistvii cinka i zheleza: fiziologicheskie, molekulyarnye i klinicheskie aspekty / I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, T.R. Grishina [i dr.] // *Trudnyi pacient.* — 2010. — № 3. — S.45—54.
25. *Gel'fand, M.S.* CHto mozhet bioinformatika / M.S. Gel'fand // *Himiya i zhizn'.* — 2009. — № 9. — S.10—15.
26. *Antala, S.* The human ZIP4 transporter has two distinct binding affinities and mediates transport of multiple transition metals / S. Antala, R.E. Dempsey // *Biochemistry.* — 2012. — Vol. 51, № 5. — P.963—973.
27. *Hotz, C.* Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutritional Examination Survey Data (1976—1980) / C. Hotz, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78. — P.756—764.
28. *Wessells, K.R.* Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men / K.R. Wessells, J.M. Jorgensen, S.Y. Hess [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 21. — P.28—33.
29. *Hess, S.Y.* Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status / S.Y. Hess, J.M. Pearson, J.C. King // *Food Nutr. Bull.* — 2007. — Vol. 28. — P.403—429.
30. *Lowe, N.M.* Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review / N.M. Lowe, K. Fekete, T. Decsi // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 2040—2051.
31. *IZiNCG (International Zinc Nutrition Collaborative Group).* Assessing population zinc status with serum zinc concentration. IZiNCG Technical Brief No. 02. 2007. Available from: <http://www.izincg.org> (cited 7 July 2008).
32. *Sun, J.* Observation on effectiveness of fortified flour on nutrition status improvement of poor area women in Weichang County of Hebei Province in China / J. Sun, J. Huo, W. Li [et al.] // *Wei. Sheng Yan Jiu.* — 2008. — Vol. 37. — P.199—202.
33. *Opređenje soderzhaniya cinka, nikelya, medi i hroma v krvi metodom atomnoi absorbcii.* — MUK 4.1.777-799.
34. *Kollander, B.* Fast multi-element screening of non-digested biological materials by slurry introduction to ICP-AES / B. Kollander, M. Andersson, J. Pettersson // *Talanta.* — 2010. — Vol. 80, № 5. — P.2068—2075.
35. *Sandstead, H.H.* Human zinc deficiency: discovery to initial translation / H.H. Sandstead // *Adv. Nutr.* — 2013. — Vol. 4, № 1. — P.76—81.
36. *Prasad, A.S.* Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia / A.S. Prasad, J.A. Halsted, M. Nadimi // *Am. J. Med.* — 1961. — P.532—546.
37. *Wessells, K.R.* Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting / K.R. Wessells, K.H. Brown // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 11. — P.505—568.
38. *Maret, W.* Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation / W. Maret, H.H. Sandstead // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P.3—18.
39. *Kubori, S.* Differences in the serum zinc level of rural and urban residents in a city in the central part of Japan, examined at annual community-wide health examination / S. Kubori, R. Kurasawa, S. Okada [et al.] // *Biomed. Res. Trace Elements.* — 2006. — Vol. 17. — P.335—338.
40. *Wuehler, S.E.* Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates / S.E. Wuehler, J.M. Pearson, K.H. Brown // *Public Health Nutr.* — 2005. — Vol. 8. — P.812—819.
41. *Shih, E.V.* Povyshenie biodostupnosti cinka kak rezul'tat konstruirovaniya vitaminno-mineral'nogo kompleksa s uchedom vzaimodeistviya komponentov / E.V. Shih // *SVOP.* — 2011. — № 3. — S.33—38.
42. *Studenikin, V.M.* Cink v neiropediatricii i neiroidietologii / V.M. Studenikin, S.Sh. Tursunhuzhaeva, V.I. Shelkovskii // *Lechaschii vrach.* — 2012. — № 1. — S.44—47.
43. *Grahn, B.H.* Zinc and the Eye / B.H. Grahn, P.G. Paterson, K.T. Gottschall-Pass [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2001. — Vol. 20. — P.106—118.
44. *Bhutta, Z.A.* Zinc and early child health: a perspective from developing countries. Zinc and human health—recent scientific advances and implications for public health / Z.A. Bhutta. — Stockholm: International Zinc Association, 2000.
45. *Eby, G.A.* Zinc lozenges as cure for the common cold — a review and hypothesis / G.A. Eby // *Med. Hypotheses.* — 2010. — Vol. 74, № 3. — P.482—492.
46. *Krenn, B.M.* Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections / B.M. Krenn, E. Gaudernak, B. Holzer [et al.] // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 1. — P.58—64.
47. *Valentiner-Branth, P.* A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2—35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal / P. Valentiner-Branth, P.S. Shrestha, R.K. Chandyo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 6. — P.1667—1674.
48. *Antoine, T.E.* Prophylactic, therapeutic and neutralizing effects of zinc oxide tetrapod structures against herpes simplex virus type-2 infection / T.E. Antoine, Y.K. Mishra, J. Trigilio et al. // *Antiviral Res.* — 2012. — Vol. 96, № 3. — P.363—375.
49. *Fernandez-Romero, J.A.* Zinc acetate/carrageenan gels exhibit potent activity in vivo against high-dose herpes simplex virus 2 vaginal and rectal challenge / J.A. Fernandez-Romero, C.J. Abraham, A. Rodriguez [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, № 1. — P.358—368.
50. *Implementing the new recommendations of the clinical management of diarrhoea.* — Geneva: World Health Organization, 2006.
51. *Lazzerini, M.* Oral zinc for treating diarrhoea in children / M. Lazzerini, L. Ronfani // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Jun. 13. — P.6—CD005436.
52. *Brown, K.H.* Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs / K.H. Brown, K.M. Hambidge, P. Ranum // *Food Nutr. Bull.* — 2010. — Vol. 31. — P.62—74.
53. *Whittaker, P.* Iron and zinc interactions in humans / P. Whittaker // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — Vol. 68 (suppl.). — P.442—446.
54. *INCLEN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group.* Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — 2006. — Vol. 42. — P.300—305.