

## К ВОПРОСУ О ЗНАЧИМОСТИ ЦИНКА КАК МИКРОЭЛЕМЕНТА В БОРЬБЕ С РЕСПИРАТОРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ: COVID-19

Гараева А.Ф., Жанетова М.М., Михайлова Н.К., Лебедева Е.Н.

*Оренбургский государственный медицинский университет,  
кафедра химии направление биологической химии, г. Оренбург*

**Ключевые слова:** цинк, респираторные заболевания, коронавирусная инфекция.

**Резюме:** в статье обобщены современные фундаментальные научные и клинические данные, изучающие цинк как прямое противовирусное средство, а также стимулятор противовирусного иммунитета. Потенциальная роль микроэлемента в пандемии Covid-19.

**Resume:** the article summarizes modern fundamental scientific and clinical data that study zinc as a direct antiviral agent, as well as an antiviral immunity stimulator. Potential role of a trace mineral in the Covid-19 pandemic.

**Актуальность.** За последние 50 лет накопилось большое количество свидетельств, демонстрирующих противовирусную активность цинка в отношении различных вирусов и с помощью многочисленных механизмов. Терапевтическое использование цинка для лечения вирусных инфекций, таких как вирус простого герпеса и обычная простуда, вытекает из этих результатов; однако еще многое предстоит узнать о противовирусных механизмах и клинической пользе добавок цинка в качестве профилактического и терапевтического лечения вирусных инфекций.

**Цель:** интеграция знаний о значимости цинка в борьбе с заболеваниями и формировании противовирусного иммунитета.

**Задачи:** 1. Рассмотреть статьи, посвященные изучению острых вирусных заболеваний и Covid-19; 2. Изучить исследования, проводимые с целью выяснения влияния цинка как противовирусного микроэлемента на организм человека.

**Материал и методы.** Анализ литературы и проведенных исследований по обозначенной теме.

**Результаты и их обсуждение.** Цинк является важным микроэлементом, который необходим для роста организма и поддержания иммунной функции. Его влияние распространяется на все органы и типы клеток. Дефицит цинка является распространенным заболеванием, почти четверть населения в развивающихся странах страдают этой патологией.

По оценкам, глобальная распространенность дефицита цинка колеблется от 17% до 20%, причем подавляющее большинство из них приходится на развивающиеся страны Африки и Азии. Хотя дефицит цинка значительно реже встречается в странах с высоким уровнем дохода, он наиболее часто встречается у пожилых людей, веганов/вегетарианцев и людей с хроническими заболеваниями, такими как цирроз печени или воспалительные заболевания кишечника. Важно отметить, что дефицит цинка приводит к нарушению иммунной системы, о чем свидетельствуют атрофия тимуса, лимфопения и дефектные реакции лимфоцитов в исследованиях на животных [1].

Следовательно, цинковый статус является критическим фактором, который может влиять на противовирусный иммунитет, особенно в связи с тем, что население с дефицитом цинка часто подвергается наибольшему риску заражения вирусными инфекциями, такими как ВИЧ или вирус гепатита С.

Основное внимание уделяется роли цинка как важнейшего микроэлемента, необходимого для обеспечения эффективного противовирусного ответа. Хотя цинк обладает прямыми противовирусными свойствами (например, при гриппе), он также играет важную роль в формировании как врожденных, так и приобретенных (гуморальных) противовирусных реакций [2]. Кроме того, цинк является неотъемлемым компонентом многих вирусных ферментов, протеаз и полимераз, что подчеркивает важность регулирования клеточного и системного распределения цинка для подавления репликации и распространения вируса.

Новый коронавирус принадлежит к большому семейству РНК-вирусов. В лабораторных экспериментах повышение уровня цинка в клетках РНК-вирусов останавливало размножение вирусов.

Вирусы нуждаются в небольшом количестве цинка, чтобы выжить, но они поддерживают относительно низкие внутренние уровни цинка. На самом деле, высокий уровень цинка — это тревожный сигнал для вирусов, которая может привести их к самоубийству (апоптозу).

Согласно другим клеточным исследованиям, ионный цинк может также блокировать два жизненно важных белка, которые SARS-CoV требует для размножения (папаин-подобная протеаза-2 и протеиназа 3CL). Хотя теоретически возможно, что цинк может воздействовать на те же белки в SARS-CoV-2, это еще предстоит проверить [3].

Увеличение внутриклеточной концентрации  $Zn^{2+}$  с помощью цинк-ионофоров, таких как пиритион, может эффективно препятствовать репликации различных РНК-вирусов, включая полиовирус и вирус гриппа. Для некоторых вирусов этот эффект был приписан вмешательству в процессинг вирусных полипротеинов. В исследовании ученых было продемонстрировано, что комбинация  $Zn^{2+}$  и пиритиона при низких концентрациях (2 мкМ  $Zn^{2+}$  и 2 мкМ пиритион) ингибирует репликацию коронавируса (SARS-CoV) и вируса артериита лошадей в клеточной культуре. Синтез РНК этих двух отдаленно связанных нидовирусов катализируется РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp), которая является основным ферментом их мультипротеинового комплекса репликации и транскрипции (RTC). Используя анализ активности РНК, выделенных из клеток, инфицированных SARS-CoV или EAV — таким образом, устраняя необходимость переноса РНК  $Zn^{2+}$  через плазматическую мембрану, — мы показываем, что  $Zn^{2+}$  эффективно ингибирует РНК-синтезирующую активность RTCs обоих вирусов. Ферментативные исследования с использованием рекомбинантных RdRps (SARS-CoV nsp12 и EAV nsp9), очищенных от кишечной палочки, впоследствии показали, что  $Zn^{2+}$  непосредственно ингибирует *in vitro* активность обеих нидовирусных полимераз. Более конкретно, было обнаружено, что  $Zn^{2+}$  блокирует стадию инициации синтеза РНК EAV, тогда как в случае SARS-CoV удлинение RdRp ингибируется, а связывание с матрицей снижается [4]. Путем хелатировать  $Zn^{2+}$  с MgEDTA, ингибиторное влияние двухвалентного катиона смогло быть обращено, которое обеспечивает романый экспериментально

инструмент для исследование молекулярных особенностей репликации и транскрипции нидовируса *in vitro*.

**Выводы:** таким образом, комбинация ионов цинка и пиритион эффективно ингибирует репликацию нидовируса в клеточной культуре. Это дает интересную основу для дальнейших исследований использования цинк-ионофоров в качестве противовирусных соединений.

#### Литература

1. Лазарчик М., Фавр М. (2008) Роль ионов  $Zn^{2+}$  во взаимодействии хозяина и вируса. *J Virol* 82: 11486-11494.
2. Alirezaei M, Nairn AC, Glowinski J, Premont J, Marin P (1999) цинк ингибирует синтез белка в нейронах: потенциальная роль фосфорилирования фактора инициации трансляции-2а. *J Biol Chem* 274: 32433-32438.
3. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI (2005) нейробиология цинка в здоровье и болезнях. *Nat Rev Neurosci* 6: 449-462.
4. Uchida N, Ohya K, Bessho T, Yuan B, Yamakawa T (2002) влияние антиоксидантов на апоптоз, индуцированный вирусной инфекцией гриппа: ингибирование репликации и транскрипции вирусных генов с помощью пирролидина дитиокарбамата. *Противовирусный Res* 56: 207-217.