

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

Kirilyuk A.
RUE "BELPHARMATSIA", Minsk, Belarus

Цинкосодержащие лекарственные препараты: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (часть 1)

Zinc-Containing Medicines: from Clinical Pharmacology
to Pharmaceutical Care (Part 1)

Резюме

Цинк является вторым по распространенности после железа микроэлементом в организме человека и содержится преимущественно в мышцах и костях, красных кровяных тельцах. Рекомендованным биомаркером статуса цинка в организме является уровень его концентрации в плазме крови. Это связано с тем, что данный уровень цинка находится под строгим гомеостатическим контролем. В статье уделено внимание исторической роли цинка в медицине, описана его биологическая и физиологическая роль в организме, связанные с ним фармакодинамические эффекты лекарственных препаратов. Систематизирована информация по показаниям к применению и противопоказаниям (в т. ч. применение во время беременности), нежелательным реакциям и лекарственным взаимодействиям с позиции причинно-следственных связей, опирающихся на биохимические, фармакодинамические и фармакокинетические особенности соединений цинка. Установлено, что соли цинка обладают низкой биодоступностью (зависят от типа соединения и лекарственной формы), всасываются в тонком кишечнике с участием нескольких транспортеров, а почки и желудочно-кишечный тракт обеспечивают важную роль в поддержании гомеостаза цинка.

Ключевые слова: цинк, цинкосодержащие лекарственные препараты, лекарственные взаимодействия.

Abstract

Zinc is the second most common trace element after iron in the human body. It is found mainly in muscles and bones, red blood cells. The recommended biomarker for laboratory zinc status in the body is plasma zinc concentration. Plasma zinc levels are under homeostatic control. The article focuses on the historical aspect of the discovery of zinc compounds in medicine, biological and physiological role of zinc in the body, and the associated pharmacodynamic effects of medicines. The information on indications for use and contraindications (including the use during pregnancy), adverse reactions and drug interactions was systematized according to the biochemical, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of zinc compounds and cause-effect relationships. It was found that zinc salts have low bioavailability (depending on the type of compound and dosage form); they are absorbed in the small intestine with participation of several transporters, and kidneys and gastrointestinal tract maintain zinc homeostasis.

Keywords: zinc, zinc-containing medicines, drug interactions.

Исторический аспект роли цинка в медицине и фармации

Впервые цинк (Zn^{2+}) как элемент был выделен в 1509 г., но только к 1934 г. ученые установили его роль в животном организме [1]. Однако история применения Zn^{2+} в качестве терапевтического агента приходит из древних времен. Так, в Древнем Китае около 1500 г. до н. э. использовали жемчуг как источник цинка: женщины натирали им лицо для придания коже здорового вида и блеска. Измельченный жемчуг применяли для изготовления теней, помады и пудры. Имеются сообщения о египетской царице Клеопатре (69–30 гг. до н. э.), которая ежедневно принимала ванны с козьим молоком, богатым цинком [2].

Швейцарский врач Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс, 1493–1541 гг.) был первым европейским клиницистом, который стал использовать соединения Zn^{2+} в терапии, применяя сульфат цинка (пропись называлась *Gilla Theophrasti*) в качестве рвотного средства [3].

В то же время первое научное упоминание о терапии Zn^{2+} датируется 1771 г. Статья на латинском языке была написана профессором медицины и химии Лейденского университета Гаубиусом (1705–1780 гг.) и являлась частью книги *Adversariorum varii argumentis* с заголовком *Luna fixa Ludemannii* (с лат. «Неподвижная луна Людемманна»). В своей работе Гаубиус написал о секретном лекарстве «*luna fixa*», продаваемом известным алхимиком Людемманном и обладающем «чудесными» исцеляющими свойствами (так называемый эффект плацебо). Однако Гаубиус определил, что основу препарата составляет только порошок цинка оксида. В последующих параграфах статьи ученым были описаны исследования влияния Zn^{2+} при лечении судорог и спазмов [3].

Дальнейшее изучение Zn^{2+} происходило в XIX в., когда пероральную цинковую терапию использовали при лечении эпилепсии. Было обнаружено, что оксид цинка является относительно безопасным препаратом. Однако врачи прописывали его в очень высоких дозах в течение длительного времени. Например, психиатр Шредер ван дер Колк из Утрехта рекомендовал оксид цинка в суточной дозе около 1800 мг элементарного цинка, что соответствует суточной дозе цинка 7800 мг (т. е. почти в 13 раз больше дозы, назначаемой в настоящее время при терапии болезни Вильсона). Во второй половине XIX в. интерес к цинковой терапии эпилепсии упал. Несмотря на снижение исследований соединений Zn^{2+} в первой половине XX в., цинка сульфат все еще включался в большинство европейских фармакопей в качестве рвотного средства и антидота [3].

Роль Zn^{2+} в жизнедеятельности человека была признана в 1909 г. [4].

К 1956 г. было подтверждено наличие последствий при недостаточном содержании Zn^{2+} в организме человека [1]. Так, профессор А. Прасад в 1961 г. идентифицировал Zn^{2+} как необходимый для человека микроэлемент и описал симптомы, связанные с его недостатком [5]. Дефицит цинка впервые описан в 1961 г. на Ближнем Востоке (в Иране) и связан с обнаруженной «подростковой карликовостью» (гипогонадизмом и карликовостью). После чего было сделано предположение о дефиците цинка у младенцев, подростков, женщин и пожилых людей [4, 6].

В 1961 г. Схоувинк, невролог из Амстердамского университета, написал диссертацию о влиянии добавок Zn^{2+} на аутосомно-рецессивный токсикоз меди (т. е. болезнь Вильсона). Он провел исследования баланса меди у двух пациентов с установленной болезнью Вильсона и

смог продемонстрировать, что баланс меди стал отрицательным, когда цинк вводили в дозировке 3 раза по 45 мг в день. В качестве терапевтического средства для длительного применения был рекомендован цинка сульфат. Через несколько лет у пациентов было диагностировано исчезновение колец Кайзера – Флейшера на роговице глаз (один из симптомов болезни Вильсона, желтовато-зеленая окантовка роговицы по периферии). Данные исследования и наблюдения заложили основу цинковой терапии болезни Вильсона [3].

В 1963 г. А. Прасад опубликовал статью о влиянии добавок Zn^{2+} на синдром его дефицита. Так, у пациентов с диагностированным дефицитом цинка его прием приводил к ускорению роста, нормализации полового развития, остроты вкуса и улучшенному заживлению ран [3].

В 1973 г. Барнс и Мойнахан сообщили о ребенке с признаками энтеропатического акродерматита, вызванного диетой с большим дефицитом цинка. Кожные поражения быстро исчезли, когда в рацион были добавлены добавки Zn^{2+} . Это наблюдение привело к установлению этиологии развития энтеропатического акродерматита. Первичный дефект этого аутосомно-рецессивного заболевания, по-видимому, приводит к нарушению всасывания цинка. В 1975 г. Комитет по лекарствам Американской педиатрической академии (The American Academy of Pediatrics) рекомендовал соединения Zn^{2+} в качестве препаратов выбора при впервые выявленных случаях энтеропатического акродерматита [3].

В последующие годы активизировалась работа по изучению влияния Zn^{2+} на неврологические заболевания. Профессор К. Фредериксон был одним из первых ученых, открывших роль цинка в мозге. В 1980 г. его основополагающие исследования идентифицировали пул ионов Zn^{2+} , присутствующих в субпопуляциях возбуждающих синаптических окончаний, в результате чего им была установлена роль Zn^{2+} в жизнедеятельности и дисфункции нейронов [7].

В 2007 г. с целью обеспечения более глубокого понимания роли Zn^{2+} в живом организме было основано Международное общество биологии цинка (International Society for Zinc Biology) [5]. Цель организации – объединение ученых из самых разных областей, имеющих интерес к структурным, биохимическим, генетическим и физиологическим аспектам биологии Zn^{2+} , а также продвижение научных исследований в данной области [7]. Все это доказывает огромное значение Zn^{2+} в медицине и фармации.

В настоящее время использование соединений Zn^{2+} в разработке лекарственных препаратов (ЛП) с начавшейся в 2020 г. пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 является актуальным. Цинку стали уделять больше внимания после открытия цинк-зависимых ферментов в структуре вируса. Публикуется большое количество исследований о взаимосвязи Zn^{2+} и COVID-19. Цинк – второй по распространенности микроэлемент в организме человека (после железа). Изучение его роли в организме, в т. ч. участие в развитии патофизиологических процессов, не утрачивает своей актуальности и важности в XXI в. [8].

Биологическая и физиологическая роль цинка в организме

Цинк является кофактором большого количества ферментов (более 300) в организме человека и влияет на многие его функции, включая

регулирование кислотно-щелочного баланса, иммунитет (Zn^{2+} является компонентом гормона тимulina, необходимого для созревания Т-лимфоцитов [2, 9]), синтез нуклеиновых кислот [10, 11], клеточную пролиферацию [9] и стабилизацию рибосом [4]. Катионы Zn^{2+} входят в состав рецепторов эстрогенов (т. е. участвуют в эстрогензависимых процессах) [2].

Например, Zn^{2+} является кофактором фермента медно-цинковой супероксиддисмутазы, участвующей в инактивации образующихся свободных радикалов в перекисном окислении липидов [2, 10, 11]. Также Zn^{2+} входит в активный центр глутатионпероксидазы, которая защищает клетки от окислительного стресса [12]. Матричная металлопротеиназа, обычно расположенная во внеклеточном пространстве ткани, содержит в качестве кофактора Zn^{2+} или кальций и ответственна за деградацию соединительной ткани (разрушение коллагена) [13]. Цинк является кофактором алкогольдегидрогеназы, катализирующей окисление спиртов в печени и участвующей в окислении цис-ретинола до цис-ретинала (дефицит цинка препятствует превращению витамина А в активную форму) [1, 4, 14]. Недостаток Zn^{2+} ведет к снижению активности алкогольдегидрогеназы, что усугубляет риск алкогольного поражения печени [4].

Локализованная в легких и почках кининаза II (ангиотензинпревращающий фермент) также содержит Zn^{2+} и отщепляет две С-концевые аминокислоты (фенил-аргинин) от брадикининов, тем самым инактивируя их [1, 15]. Цинк является кофактором и металлофермента карбоксипептидазы N (кининаза I, карбоксипептидаза В, инактиватор анафилоксина), которая присутствует в плазме и разрушает кинины, в т. ч. брадикинин [15].

Щелочная фосфатаза содержит два катиона Zn^{2+} , а ее роль заключается в дефосфорилировании нуклеотидов, белков, алкалоидов и других соединений [16]. Цинк является компонентом более двадцати ДНК- и РНК-полимераз (ферменты синтеза нуклеиновых кислот), аминоацил-тРНК-синтетаз (ферменты, активирующие аминокислоты, в ходе синтеза белков), фактора трансляции EF-1 (участвует в синтезе белков), сорбитолдегидрогеназы (превращает сорбит во фруктозу) и лактатдегидрогеназы (окисляет молочную кислоту в пируват) [17]. Цинк обладает окислительно-восстановительной стабильностью, что делает его подходящим для взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, избегая риска повреждения генетического материала из-за свободнорадикальных реакций [3].

Таким образом, видно, что цинк участвует в самых важных физиологических процессах в организме человека.

В то же время роль Zn^{2+} заключается не только в участии в ферментативных реакциях, но и в поддержании функции поджелудочной железы, заживлении ран и свертывании крови [9], регенерации печени [18], нормального роста кожи, волос и ногтей [1], передаче нервных импульсов [16]. Цинк способствует усвоению и действию витаминов группы В, тем самым нормализуя физиологические процессы головного и спинного мозга. При дефиците цинка медленнее вырабатываются условные рефлексы, снижается способность к обучению [19]. Синаптически высвобождаемые в ЦНС катионы Zn^{2+} взаимодействуют с рецепторами

основных нейротрансмиттеров (γ -аминомасляная кислота, N-метил-D-аспартат, глицин) и влияют на физиологические и патофизиологические процессы памяти и нейродегенерации [7].

Установлено, что катионы Zn^{2+} выполняют функции мессенджеров при передаче клеточной информации как между клеток, так и внутри клеток, контролируя таким образом пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [7].

При участии цинка синтезируются инсулин и кортикотропин [20], кортизол [16], соматотропин и половые гормоны [19].

Цинк необходим для нормального усвоения глюкозы клетками хрусталика. Концентрация Zn^{2+} в сетчатке у человека выше, чем в каком-либо другом органе (т. к. он участвует в биохимических реакциях сетчатки) [1]. Следовательно, поддержание содержания Zn^{2+} на нормальном уровне крайне необходимо для работы органа зрения.

Избыток цинка индуцирует синтез металлотионеинов. Металлотионеины – белки, связывающие физиологические ионы цинка, меди, селена и ксенобиотических тяжелых металлов. Так, высокий уровень Zn^{2+} в организме нивелируется с помощью данных ферментов. Таким образом, поддерживается постоянный уровень цинка в организме [17]. Однако Zn^{2+} блокирует всасывание меди из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за счет индукции металлотионеина кишечных клеток, увеличивая экскрецию меди с калом [21]. Наличие мутаций в данных белках является причиной различных заболеваний [7].

Установлено, что цинк:

- препятствует выделению гистамина [1],
- стимулирует регенерацию эпителия,
- обладает бактериостатическим действием по отношению к большинству грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [16].

В биологических системах Zn^{2+} фактически всегда находится в двухвалентном состоянии и более 95% всего цинка содержится в клетках [4]. Большая часть Zn^{2+} в организме содержится в мышцах и костях (85%), а в сыворотке крови содержится менее 1% [18]. При этом около 75% элементарного цинка находится в красных кровяных тельцах [22]. Распределение Zn^{2+} в организме приведено в табл. 1 [23].

Плазменный Zn^{2+} имеет высокую скорость оборота и составляет всего около 0,1% от общего содержания Zn^{2+} в организме. Этот уровень находится под строгим гомеостатическим контролем [24].

У взрослых общее содержание Zn^{2+} в организме составляет приблизительно 1,5 г у женщин и 2,5 г – у мужчин [4]. Суточная потребность элементарного Zn^{2+} для людей составляет у:

- взрослых – 15 мг,
- детей младшего возраста – 5–10 мг,
- детей 10–15 лет – 15 мг,
- женщин в период беременности и кормления грудью – 15–19 мг [22].

Половое созревание существенно увеличивает физиологические потребности в Zn^{2+} . В течение третьего триместра физиологическая потребность в Zn^{2+} примерно вдвое выше, чем у небеременных женщин. Концентрация Zn^{2+} в грудном молоке высокая в начале лактации и в первый месяц, но снижается через 3 месяца. Верхний уровень

Таблица 1
Содержание цинка в организме

Орган, биологическая жидкость	Концентрация, мкг/г
Кожа	6
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
Кровь	2,5–5,3 мкг/мл
Плазма крови	0,7–1,2 мкг/мл

Table 1
Zinc content in the body

Organ, biological fluid	Concentration, µg/g
Skin	6
Adrenal glands	6
Ovary	12
Brain	13
Lymph nodes	14
Gastrointestinal tract	21
Heart	27
Kidneys	37
Liver	38
Muscles	48
Bones	66
Prostate	87
Sperm	125
Blood	2.5–5.3 µg/ml
Blood plasma	0.7–1.2 µg/ml

потребления Zn^{2+} для взрослого мужчины составляет 45 мг/день, для детей установлен предел потребления в 23–28 мг/день [24].

Наибольшее количество Zn^{2+} содержится в красном мясе, рыбе, моллюсках, устрицах (75 мг / 100 г), овощах, говяжьей печени, кальмарах, грецких орехах, креветках, твердых сортах сыра, голландском сыре, фасоли, тыквенных семечках [4, 9, 25]. Хлебные злаки из цельного зерна (отруби и зародышевые части зерна) богаты Zn^{2+} [4]. Обработанные злаки, шлифованный рис и нежирное мясо или мясо с высоким содержанием жира содержат умеренное количество цинка [24]. В бобовых, кунжуте, арахисе содержится много Zn^{2+} , но он связан с фитиновой кислотой, которая снижает его усвоение [4]. Биодоступность Zn^{2+} из растительных источников ниже, чем из животных [9]. Кроме того, диета

с высоким содержанием мяса обеспечивает организм в 2 раза большим содержанием Zn^{2+} , чем вегетарианская диета [24]. Поэтому рацион правильного питания должен быть сбалансированным.

Диеты, состоящие в основном из яиц, молока, домашней птицы и рыбы, имеют более низкое содержание Zn^{2+} , чем те, которые состоят из морепродуктов, говядины и другого красного мяса. Вегетарианские диеты, включающие большое количество бобов, цельного зерна, орехов и сыра, богаты содержанием цинка, а рационы с фруктами и овощами содержат низкое количество цинка [4].

Классификация цинкосодержащих препаратов

Согласно АТХ-классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), цинкосодержащие ЛП, предназначенные для коррекции дефицита Zn^{2+} , относятся к фармподгруппе A12CB (Минеральные добавки). Препараты цинка (минеральные добавки – ЛП, предназначенные для терапии дефицитов минералов). Следует отметить, что Zn^{2+} может входить в состав комбинированных витаминно-минеральных комплексов, но данные комплексы классифицированы в фармгруппе A11A (Мультивитамины, комбинации) [26].

Так, в качестве ЛП, применяемых для коррекции дефицита цинка, могут использоваться:

- цинка сульфат,
- цинка глюконат,
- цинк-протеиновый комплекс.

Таблица 2
Ассортимент цинкосодержащих препаратов

Торговое наименование, лекарственная форма, производитель	Международное непатентованное наименование, доза
Цинковая мазь, мазь для наружного применения 100 мг/г (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»)	Цинка оксид, 100 мг
Присыпка детская, порошок для наружного применения, 100 мг/г (АО «Лубныфарм»)	Цинка оксид, 100 мг
Антиоксикапс с цинком (УП «Минскинтеркапс»), капсулы	Цинка оксид, 8 мг
Цинка сульфат и борная кислота, глазные капли, 2,5 мг/20 мг/мл (РУП «Белмедпрепараты»)	Цинка сульфат, 2,5 мг
Цинктерал, таблетки п/о (TEVA KUTNO, S.A. (Польша)	Цинка сульфат, 124 мг
Малыш, порошок для наружного применения, 100 мг/г (ОАО «Синтез»)	Цинка оксид, 100 мг
Цинкорот 25, таблетки (WOERWAG PHARMA, GmbH & Co.KG (Германия)	Цинка оротата дигидрат, 157,36 мг

Table 2
Assortment of zinc-containing medicines

Trade name, dosage form, manufacturer	International Nonproprietary Names, dose
Zinc ointment, ointment for external use 100 mg/g (JSC Borisov plant of medical preparations)	Zinc oxide, 100 mg
Children's powder, powder for external use, 100 mg/g (JSC Lubnyfarm)	Zinc oxide, 100 mg
Antioxycaps with zinc, capsules (Minskintercaps UP)	Zinc oxide, 8 mg
Zinc sulfate and boric acid, eye drops, 2.5 mg / 20 mg/ml (RUP Belmedpreparaty)	Zinc sulfate, 2.5 mg
Zincteral, film-coated tablets (TEVA KUTNO, S.A. (Poland)	Zinc sulfate, 124 mg
Malysh, powder for external use, 100 mg/g (JSC Sintez)	Zinc oxide, 100 mg
Zinkorot 25, tablets (WOERWAG PHARMA, GmbH & Co.KG (Germany)	Zinc orotate dihydrate, 157.36 mg

Кроме того, цинкосодержащие ЛП также включены в фармподгруппу D02AB Цинковые продукты, относящиеся к дерматологическим препаратам [26].

Наиболее часто встречающейся солью является цинка сульфат, т. к. является наиболее дешевой фармацевтической субстанцией [27]. В состав биологически активных добавок может входить цинка пиколинат, цинка пидолат, цинка глицинат, цинка цитрат, цинк в форме хелата аминокислот, гидроаспарат цинка и др.

В Республике Беларусь по состоянию на 17.07.2021 г. зарегистрировано 5 однокомпонентных препаратов цинка и 2 комбинированных препарата цинка (табл. 2) [22].

Особенности фармакодинамики цинкосодержащих препаратов

Оксид цинка является вяжущим и антисептическим средством (в меньшей степени), обладает окклюзионным действием. Вызывая осаждение белков при нанесении на слизистые оболочки или поврежденную кожу, оксид цинка образует защитный слой, помогающий снять раздражение и воспаление, оказывая подсушивающее действие [13, 16, 22, 28].

Оксид цинка обладает выраженными гигроскопическими свойствами, адсорбируя выделения потовых и сальных желез, экссудат [22].

Сила фармакологической активности солей тяжелых металлов напрямую зависит от степени ионизации молекулы и вида аниона, с которым образована соль. Поэтому существуют отличия в фармакологических эффектах ЛП цинка. Так, цинка сульфат способен диссоциировать на катион Zn^{2+} и анион серной кислоты. Свободные катионы Zn^{2+} активно контактируют с белками и оказывают свое фармакологическое действие (антисептическое, вяжущее и др.). Кроме того, образовавшийся анион серной кислоты (относится к классу сильных кислот) вносит дополнительный вклад в общий эффект препарата при достаточно низких концентрациях (от 0,5% до 2%). В то же время цинка оксид ионизации не подвергается, поэтому обладает лишь вяжущим действием в концентрации 25–50% [29].

Гидроаспарат цинка обладает антидепрессивными свойствами [6].

Цинк входит в состав инсулина, повышает иммунобиологическую реактивность организма и обладает липотропным действием [4]. Цинк продлевает время действия инсулина и облегчает его накопление [22].

Цинка гиалуронат применяется для лечения трудно заживающих ран, трофических язв и угрей [30].

Особенности фармакокинетики цинкосодержащих препаратов

Всасывание Zn^{2+} зависит от его концентрации. В нормальных физиологических условиях транспортные системы поглощения цинка не насыщаются [24]. Из пищи всасывается только 15–40% цинка. Сульфат, ацетат и глюконат цинка абсорбируются лучше, чем фосфат, цитрат или карбонат [9]. Биодоступность растворов Zn^{2+} составляет около 60–70%, а из твердых лекарственных форм – процент значительно ниже [24]. Биологическая доступность препаратов цинка составляет около 20–30%. Цинка сульфат достигает максимальной концентрации в крови через 2 часа [22].

При наружном применении характерна низкая абсорбция соединений Zn^{2+} [30]. Цинка оксид практически не абсорбируется в системный кровоток и не проявляет резорбтивного действия [22]. Пиритион цинка при наружном применении не оказывает системных эффектов, но может накапливаться в эпидермисе [30].

Растворимые низкомолекулярные amino- и гидроксикислоты способствуют усвоению Zn^{2+} . Органические соединения, образующие стабильные и малорастворимые комплексы с цинком, снижают абсорбцию Zn^{2+} [24].

На поглощение и всасывание Zn^{2+} в кишечнике влияют конкурентные взаимодействия между Zn^{2+} и другими катионами (железо, медь, магний, кальций и др.). Высокий риск таких взаимодействий связан с высокими дозами минералов в форме добавок или в водных растворах. Однако при уровнях микроэлементов, которые присутствуют в пище, абсорбция Zn^{2+} не зависит от конкурентных взаимодействий [24].

Всасывание Zn^{2+} происходит вначале в двенадцатиперстной кишке, затем в тонком кишечнике (максимальная абсорбция) и толстой кишке [9, 22]. Цинк всасывается в основном в виде комплексных соединений [3].

Соляная кислота желудка облегчает выделение Zn^{2+} из продуктов питания [31]. Низкий уровень pH в желудке приводит к высвобождению связанного Zn^{2+} в его свободную форму, которая не всасывается в желудке. При поступлении высокого содержания Zn^{2+} его абсорбция может подавляться выработкой металлопротеина клетками кишечника (данный белок связывает Zn^{2+}) [9].

В ЖКТ соединения ионной природы должны диссоциировать на ионы, при этом транспортироваться через слизистую оболочку они могут только по соответствующим специфическим ионным каналам. При применении большого количества ЛП (в форме неорганических солей) возможен дефицит других ионов, т. к. образуется избыток ионов, что создает конкуренцию среди них за каналы. Для нивелирования такого эффекта ЛП вводят в организм в виде комплексных соединений с органическими лигандами: катион металла окружен снаружи отрицательно заряженными аминокислотами или другими соединениями. В таком виде металлы через транспортные белки проникают сквозь слизистую оболочку ЖКТ [1].

Соединения Zn^{2+} в ионной форме (в виде неорганических солей) могут привести к дефициту других микроэлементов (особенно меди) и высокому риску проявления нежелательных реакций. При применении комплексных соединений Zn^{2+} (пиколинат, аспартат и др.) таких эффектов можно избежать [1].

В транспорте Zn^{2+} были идентифицированы различные транспортеры, но точный механизм их действия не установлен [9]. Идентифицировано большое количество белков-транспортеров ионов цинка (ZnT1–9) [5]. Так, сахарный диабет генетически связан с мутациями в транспортере ZnT8 [7].

Эндогенный Zn^{2+} может подвергаться повторному всасыванию в тонкой и толстой кишке, образуя кишечно-гепатическую циркуляцию [22]. Поглощенный Zn^{2+} быстро усваивается печенью [3]. Несмотря на то, что какое-либо специфическое депо Zn^{2+} отсутствует в организме,

установлено существование относительно небольшого быстро замещаемого «пула» цинка 100–200 мг. Размер данного «пула» коррелирует с обычным потреблением пищи, эндогенной фекальной экскрецией цинка и общим суточным всасыванием Zn^{2+} [24]. Все это подтверждает функционирующий в организме гомеостаз цинка.

Цинк связывается и транспортируется в организме альбумином (57%), α_2 -макроглобулином или трансферрином (40%) и низкомолекулярными лигандами, такими как аминокислоты (3%) [9].

Избыточное потребление Zn^{2+} обычно выводится почками и ЖКТ (преимущественно) [18]. Приблизительно 400–600 мкг выделяется ежедневно с мочой. Поверхностные потери путем отслаивания кожи, роста волос и с потом составляют до 1 мг/сут. Также Zn^{2+} теряется со спермой и менструальным секретом [4]. Экскреция цинка с мочой снижается в результате системного дефицита цинка [5]. С нарушением функции почек требуется уменьшение дозы Zn^{2+} [22]. Экскреция Zn^{2+} с мочой увеличивается при голодании, катаболизме мышц, потливости при выполнении физической нагрузки и повышении температуры тела [24].

Показания и противопоказания к применению препаратов цинка

Соединения Zn^{2+} , используемые наружно, применяются для лечения:

- пеленочного дерматита и его профилактики;
- дерматитов, экземы и опрелостей;
- поврежденной кожи (небольшие термические и солнечные ожоги, порезы, царапины);
- конъюнктивита (цинка сульфат и борная кислота) [22].

Перорально применяемые препараты цинка показаны для лечения и профилактики дефицита цинка [22].

Противопоказано применение ЛП цинка при:

- гиперчувствительности к действующему веществу и (или) вспомогательным веществам ЛП;
- гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и прилегающих тканей (цинка оксид);
- дефиците меди [22];
- совместном применении со спиртосодержащими ЛП [32].

При терапевтическом использовании комбинированных ЛП цинка следует учитывать противопоказания к другим компонентам ЛП.

В состав ЛП может входить краситель азорубин (E122), который способен вызывать аллергические реакции [22].

Применение ЛП, как правило, зависит от выпускаемой лекарственной формы и результатов клинических испытаний. Возраст, с которого разрешается применять цинкосодержащие препараты:

- с 14 лет – Антиоксикапс с цинком (капсулы);
- с 18 лет – цинка сульфат и борная кислота (глазные капли);
- у детей применяется цинковая мазь, присыпка детская, «Малыш» (присыпка);
- с 18 лет – Цинктерал (таблетки);
- с 12 лет [22] – Цинкорот 25 (таблетки).

Законодательство Республики Беларусь не содержит единообразия и четкости в определении возраста в отношении детского населения.

Например, в Решении Комиссии Таможенного союза № 797 «О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» детьми считаются лица, достигшие 14-летнего возраста. В постановлениях Министерства образования и Министерства здравоохранения Республики Беларусь детьми считаются лица, не достигшие 18-летнего возраста. Однако Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» детская популяция разделена на возрастные подгруппы: недоношенные новорожденные (указывается срок гестации), доношенные новорожденные (0–27 дней), дети грудного возраста и младенцы (28 дней – 23 месяца); дети (2–11 лет), подростки (от 12–18 лет). Таким образом, при наличии в инструкциях по медицинскому применению указаний «применяется у детей» или «можно применять у детей» либо иных близких по значению формулировок следует применять и рекомендовать данные ЛП с 2 лет.

Цинкосодержащие препараты допускаются к применению беременными и кормящими женщинами только в том случае, когда потенциальная польза для женщины превышает риск для ребенка [22].

Нежелательные реакции цинкосодержащих препаратов

При наружном применении ЛП цинка возможно проявление зуда, гиперемии, сыпи, шелушения кожи, боли и крапивницы [22].

Таблица 3
Нежелательные реакции цинка оротата и цинка сульфата

Нежелательная реакция	Цинка оротат	Цинка сульфат
Лейкопения	–	?
Нейтропения	–	?
Сидеробластная анемия	–	?
Зуд	–	?
Кожные высыпания	–	?
Металлический привкус во рту	–	Р
Гастрит	–	Р
Раздражение желудка	ОР	Р
Боли в эпигастрии	–	Р
Диспепсия	–	?
Боли в животе	ОР	?
Тошнота	ОР	?
Рвота	ОР	?
Диарея	ОР	?
Изжога	–	?
Потеря аппетита	–	?
Вялость	–	Р
Раздражительность	–	Р
Головная боль	–	Р
Снижение концентрации меди	–	?

Примечания: частота развития нежелательных реакций: Р – редко, от 0,01 до 0,1%; ОР – очень редко, менее 0,01%; ? – частота не известна.

Table 3
Adverse reactions of zinc orotate and zinc sulfate

Adverse reaction	zinc orotate	zinc sulfate
Leukopenia	–	?
Neutropenia	–	?
Sideroblastic anemia	–	?
Itching	–	?
Skin rashes	–	?
Metallic taste in the mouth	–	R
Gastritis	–	R
Stomach irritation	VR	R
Epigastric pain	–	R
Dyspepsia	–	?
Stomach ache	VR	?
Nausea	VR	?
Vomiting	VR	?
Diarrhea	VR	?
Heartburn	–	?
Loss of appetite	–	?
Lethargy	–	R
Irritability	–	R
Headache	–	R
Decrease of copper concentration	–	?

Notes: the frequency of adverse reactions: R – rarely, from 0.01 to 0.1%; VR – very rare, less than 0.01%; ? – the frequency is not known.

При пероральном применении наиболее характерными нежелательными реакциями препаратов цинка являются нарушение вкуса (дисгевзия), диспепсия и боль в животе (табл. 3) [9, 12].

Цинка оротат и цинка сульфат обладают редкими и очень редкими нежелательными реакциями. Поэтому ЛП цинка считают относительно безопасными при условии их использования согласно инструкциям по медицинскому применению.

Лекарственные взаимодействия с цинкосодержащими препаратами

Прием пищи или других ЛП может оказывать значительное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические параметры цинкосодержащих ЛП, что может повлиять на их терапевтическую эффективность (табл. 4).

Как видно из табл. 4, ЛП цинка вступают в большое количество взаимодействий с другими ЛП, особенно следует обращать внимание на препараты, снижающие всасывание цинка (фторхинолоны, доксицилин, тетрацилин, антациды и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, препараты меди, железа, кальция и магния, метотрексат). В таком случае следует ограничивать совместное применение препаратов минимум на 2 часа (время достижения максимальной концентрации цинка в крови). В то же время Zn^{2+} способен усиливать фармакологические эффекты антидепрессантов, интерферона и зидовудина (противовирусных соединений), витамина D, хлоргексидина. Следует соблюдать осторожность при совместном применении данных ЛП с соединениями цинка.

Таблица 4
Лекарственные взаимодействия цинкосодержащих препаратов

ЛП	Эффект взаимодействия
Фармакокинетические взаимодействия	
Диуретики	Могут влиять на уровень Zn^{2+} в крови, усиливая его выведение с мочой [32, 33]
Фторхинолоны	Снижение абсорбции антибиотиков (особенно левофлоксацина, моксифлоксацина, ципрофлоксацина) [9, 33, 34]. Следует принимать ЛП цинка за 4 часа до или через 8 часов после приема антибиотиков [34]
Доксициклин, тетрациклин	Снижение абсорбции антибиотиков. Следует разделить их совместный прием минимум на 2–3 часа [9, 35]
Холестирамин	Нарушение всасывания ЛП цинка [9]
Ацетат кальция, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, антациды	Снижение абсорбции Zn^{2+} [9]
N-ацетилцистеин	Повышение выведения Zn^{2+} с мочой [9]
Циталопрам, имипрамин, электросудорожная шоковая терапия	Повышение концентрации Zn^{2+} в гиппокампе (in vitro) [6]
Цистеин, гистидин	Повышение абсорбции Zn^{2+} [4]
Фолиевая кислота	На фоне дефицита цинка фолиевая кислота может нарушать его всасывание [4, 22]
ЛП меди	Антагонизм во всасывании в ЖКТ. Вероятность развития дисбаланса содержания меди и цинка в организме. Интервал между приемом препаратов меди и цинка должен составлять не менее 2 ч [22]
ЛП кальция, ЛП магния	ЛП цинка в больших дозах уменьшают всасывание кальция и магния. Высокое содержание кальция в рационе питания может уменьшить всасывание цинка [22]
Табакокурение	Кадмий, присутствующий в табаке, снижает биодоступность селена и обладает антагонистической активностью Zn^{2+} [9]
Фармакодинамические взаимодействия	
ЛП железа	Zn^{2+} конкурирует за усвоение с железом [1]. Следует разделить их совместный прием минимум на 2 часа [22, 32]
Пеницилламин	Снижение абсорбции и активности пеницилламина за счет образования хелатов [9, 16]
Флуоксетин	Снижение или отмена потенцирующего действия Zn^{2+} на связь ацетилхолина с никотиновыми рецепторами nAChR (флуоксетин собственно ингибирует действие ацетилхолина) [6]
Антидепрессанты	Усиление фармакотерапии антидепрессантами [6]
Метотрексат	Связывание Zn^{2+} через образование хелатных соединений [15]
Интерферон	Усиление терапии у пациентов с хроническим гепатитом С [9]
Зидовудин	Усиление действия зидовудина. Добавление 200 мг Zn^{2+} в день пациентам со СПИДом снижало количество пневмоний, вызванных <i>Pneumocystis carinii</i> , и инфекций <i>Candida</i> [9]
Хлоргексидин	Повышение активности хлоргексидина против зубного налета [9]
Витамин D	Zn^{2+} усиливает действие витамина D [1]
Цинкосодержащие поливитаминные ЛП	Риск передозировки [22]

Окончание таблицы 4

ЛП	Эффект взаимодействия
Фармацевтические взаимодействия	
Ихтиол	Ихтиол образует плохо растворимые соединения с цинком [32]
Протаргол	Соли Zn^{2+} вызывают коагуляцию протаргола и образуют нерастворимые соединения [32]
Щелочная реакция среды, щелочные соединения	Соединения щелочной природы образуют нерастворимые гидраты оксида цинка [32]
Соединения свинца и серебра	Соли цинка образуют плохо растворимые соединения с солями серебра и свинца [32]
Взаимодействия с пищей	
Волокна и фитаты (содержащиеся в зернах, злаках и овощах)	Фитаты (гексафосфат инозита) сильно связывают двухвалентные катионы [24]. Хелатирование Zn^{2+} и препятствие его абсорбции. Снижение биодоступности Zn^{2+} [9]. Брожение теста уменьшает содержание фитиновой кислоты и значительно улучшает всасывание Zn^{2+} [4]
Белки животного происхождения	Белки животного происхождения улучшают усвоение Zn^{2+} из рациона, содержащего фитаты [24]
Кофе	Кофе нарушает усвоение цинка [9]

Table 4
Drug interactions of zinc-containing medicines

Medicines	Interaction effect
Pharmacokinetic interactions	
Diuretics	They can affect the level of zinc in the blood, increasing its excretion in the urine [32, 33]
Fluoroquinolones	Decreased absorption of antibiotics (especially levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin) [9, 33, 34]. Zinc medicines should be taken 4 hours before or 8 hours after taking antibiotics [34]
Doxycycline, tetracycline	Decreased absorption of antibiotics. Should share their co-administration of at least 2–3 hours [9, 35]
Cholestyramine	Impaired absorption of zinc medicines [9]
Calcium acetate, H_2 -histamine receptor blockers, antacids	Decreased absorption of zinc [9]
N-acetylcysteine	Increased excretion of zinc in the urine [9]
Citalopram, imipramine, electroconvulsive shock therapy	Increased concentration of zinc in the hippocampus (in vitro) [6]
Cysteine, histidine	Increased absorption of zinc [4]
Folic acid	Folic acid can interfere with zinc absorption (in the presence of zinc deficiency) [4, 22]
Copper medicines	Antagonism in absorption in the gastrointestinal tract. The probability of imbalance of copper and zinc in the body. The interval between taking copper and zinc preparations should be at least 2 hours [22]
Calcium medicines, magnesium medicines	Zinc medicines in high doses reduce the absorption of calcium and magnesium. High calcium levels in the diet can reduce zinc absorption [22]
Smoking	Cadmium (in tobacco) reduces the bioavailability of selenium and has zinc antagonistic activity [9]
Pharmacodynamic interactions	
Iron medicines	Zinc competes with iron for absorption [1]. Should share their co-administration of at least 2 hours [22, 35]
Penicillamine	Decreased absorption and activity of penicillamine due to the formation of chelates [9, 16]
Fluoxetine	Decrease or cancellation of the potentiating effect of zinc on the binding of acetylcholine with nicotinic nAChR receptors (fluoxetine actually inhibits the action of acetylcholine) [6]
Antidepressants	Strengthening pharmacotherapy with antidepressants [6]
Methotrexate	Binding of zinc through the formation of chelating compounds [15]
Interferon	Strengthening therapy in patients with chronic hepatitis C [9]
Zidovudine	Strengthening the action of zidovudine. The addition of 200 mg of zinc per day to AIDS patients reduced the incidence of pneumocystis carinii pneumonia and Candida infections [9]
Chlorhexidine	Increased activity of chlorhexidine against dental plaque [9]
Vitamin D	Zinc increases the effect of vitamin D [1]
Zinc-containing multivitamin medicines	Overdose risk [22]

End of table 4

Medicines	Interaction effect
Pharmaceutical interactions	
Ichthyol	Ichthyol forms poorly soluble compounds with zinc [32]
Protargol	Zinc salts cause coagulation of protargol and form insoluble compounds [32]
Alkaline reaction of the medium, alkaline compounds	Alkaline compounds form insoluble zinc oxide hydrates [32]
Lead and silver compounds	Zinc salts form poorly soluble compounds with silver and lead salts [32]
Food interactions	
Fiber and phytates (found in grains and vegetables)	Phytates (inositol hexaphosphate) strongly bind divalent cations [24]. Chelation of zinc preventing its absorption. Decreased bioavailability of zinc [9]. Fermentation of the dough reduces the content of phytic acid and significantly improves the absorption of zinc [4]
Animal proteins	Animal proteins improve the absorption of zinc from the diet containing phytates [24]
Coffee	Coffee interferes with the absorption of zinc [9]

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С древних времен соединения Zn^{2+} нашли свое применение в медицине и фармации. Наибольший расцвет изучения роли Zn^{2+} и его соединений произошло в XX в. С мировой пандемией COVID-19 в 2021 г. соли Zn^{2+} получили «второе дыхание» в изучении влияния на структуру и репродукцию вируса SARS-CoV-2.

Цинк участвует во многих процессах жизнедеятельности организма человека: незаменимый элемент иммунной системы, инактивирует свободные радикалы, участвует в эстрогензависимых процессах, является кофактором значимых ферментов (алкогольдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, ангиотензинпревращающего фермента и др.), участвует и регулирует синтез белков, поддерживает функцию поджелудочной железы и зрительной системы, а также способствует усвоению и терапевтическому действию витаминов группы А, В и Е, необходим для нормального роста кожи, волос и ногтей. Адекватный уровень Zn^{2+} необходим для поддержания неврологических процессов, в т. ч. памяти и способности к обучению.

Грамотно составленный рацион питания не приведет к распространенному в мире (около 25%) дефицитному состоянию этого микроэлемента. В среднем ежедневно взрослый человек должен получать не менее 15 мг элементарного Zn^{2+} . Необходимо помнить, что вегетарианские диеты не способны в полной мере обеспечить организм цинком (в отличие от нормального рациона, содержащего мясные продукты и морепродукты). Физиологическая потребность в Zn^{2+} повышается в период полового созревания, третьего триместра беременности, голодания, а также при алкоголизме, стрессе, острых воспалительных реакциях, потливости и лихорадке, после перенесенного инфаркта миокарда и COVID-19, в пожилом возрасте, усиленной физической нагрузке.

Биологическая доступность препаратов цинка варьирует в широких пределах, но в среднем составляет около 20–30%. Микроэлементы, такие как железо, медь, магний и кальций, конкурируют за поглощение и всасывание с Zn^{2+} . Такая конкуренция ярко выражена, если Zn^{2+} применяется в форме неорганических соединений. В таком случае может наблюдаться дефицит данных микроэлементов и риск развития нежелательных реакций со стороны соединений Zn^{2+} . Комплексные органические соединения позволяют значительно уменьшить такие риски. Всасывание солей Zn^{2+} происходит в кишечнике, а выделение почками и ЖКТ.

Препараты цинка применяются в дерматологии, лечении установленного дефицита цинка или конъюнктивита. Основные противопоказания к применению цинкосодержащих ЛП являются гиперчувствительность, гиперцинкемия (избыток цинка в организме), дефицит меди, определенный возраст (в зависимости от лекарственной формы и типа соли), беременность и период лактации.

При пероральном применении препаратов цинка наиболее частыми нежелательными реакциями являются нарушение вкуса, диспепсия и боль в животе. Соединения Zn^{2+} при употреблении их в одобренных дозировках считаются относительно безопасными, но могут вступать в лекарственные взаимодействия (реакции комплексообразования и хелатирования), в т. ч. при аптечном изготовлении лекарственных форм.

Необходимо помнить, что назначение препаратов цинка с учетом индивидуальных особенностей организма возможно только после предварительной консультации с лечащим врачом.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eades M.D. (1995) *Vitaminy i mineral'nyye veshchestva: Polnyy meditsinskiy spravochnik* [Vitamins and Minerals: Complete Medical Guide]. St. Petersburg: AO «Komplekt». (in Russian)
2. Borisov V.V. (2018) Mikroelementy selen i tsink v organizme zhenshchiny i muzhchiny: problemy i resheniya [Trace elements selenium and zinc in the body of women and men: problems and solutions]. *Consilium Medicum*, no. 7, pp. 63–68.
3. Rainsford K.O., Milanino R., Sorenson J.R.J., Veio G.P. (1998) *Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases*, U.S.A.: Springer Science + Business Media Dordrecht.
4. Baranovsky A.Yu. (2008) *Diyetologiya: Rukovodstvo* [Dietetics: Guide]. St. Petersburg: Sputnik vracha. (in Russian)
5. Garmaza Yu.M., Slobozhanina Ye.I. (2021) Sovremennyye biomarkery otsenki metabolicheskogo statusa tsinkav organizme cheloveka i ikh laboratorno-diagnosticskaya znachimost' (obzor) [Modern biomarkers for assessing the metabolic status of zinc in the human body and their laboratory diagnostic significance (review)]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa*, no. 1, pp. 31–41.
6. Carolyn D. Berdanier, Johanna T. Dwyer, David Heber (2013) *Handbook of Nutrition and Food*, USA3: CRC Press.
7. The International Society for Zinc Biology. Available at: <http://zinc-net.com/ISZB/index.html> (accessed July 27, 2021).
8. Felicia N. Ekeha, Nkiru E. Ekechukwuab, Chimdinma F. Chukwumaa, Ifeanyi Oscar N. Aguziea, Chinenye M. Ohanua, Chike Ebidoa, Stanley N. Oluahha (2019) Mixed vitamin C and zinc diet supplements co-administered with artemether drug improved haematological profile and survival of mice infected with *Plasmodium berghei*, *Food Science and Human Wellness*, no 3, pp. 275–282.
9. Joseph I. Boullata, Vincent T. Armenti (2010) *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, USA: Humana Press.
10. Mallappa Kumara Swamy, Jayanta Kumar Patra, Gudepalya Renukaiah Rudramurthy (2019) *Medicinal plants: chemistry, pharmacology, and therapeutic applications*, U.S.A.: CRC Press, Taylor & Francis Group.
11. Whittlesea C., Hodson K. (2019) *Clinical pharmacy and therapeutics*, UK: Elsevier.
12. Ritter J., Lewis L., Mant T., Ferro A. (2008) *A textbook of clinical pharmacology and therapeutics*, UK: Hodder Arnold.
13. Chisholm-Burns M., Schwinghammer T., Wells B., Malone P., DiPiro J., Kolesar J., Katz M., Matthias K. (2016) *Pharmacotherapy Principles & Practice*, USA: McGraw-Hill Education.
14. Michael D. Coleman (2005) *Human Drug Metabolism: An Introduction*, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Deyl M.M., Formen Dzh.K. (1998) *Rukovodstvo po immunofarmakologii* [Immunopharmacology Guide]. Moscow: Meditsina.
16. Bennett P.N., Brown M.J., Sharma P. (2012) *Clinical pharmacology*, UK: Elsevier.
17. Yovanovich L., Yermakov V. (2020) Znachenie selen i tsinka v preduprezhdenii i lechenii nekotorykh zabolevaniy. Obzor. [The importance of selenium and zinc in the prevention and treatment of certain diseases. Review]. *Biogeochemical innovations under the conditions of the biosphere technogenesis correction*, no 1, pp. 71–83.
18. DiPiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Michael Posey L. (2016) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, USA: McGraw-Hill Education.
19. Nuralieva R.M. (2020) Effektivnost' primeneniya preparatov tsinka v kompleksnoy terapii neotlozhnykh sostoyaniy u detey [Effectiveness of the use of zinc preparations in the complex therapy of emergency conditions in children]. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*, no 5 (59), pp. 76–78.
20. Astafiev V.A. (2013) *Osnovy farmakologii s retsepturoy: uchebnoye posobiye* [Fundamentals of Pharmacology with Formulation: Tutorial]. Moscow: KNORUS. (in Russian)
21. Katzung B.G. (2018) *Basic & Clinical Pharmacology*, USA: McGraw-Hill Education.
22. Reystrey UP Tsentra ekspertiz i ispytaniy v zdoravookhraneni [Registers of the Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Health Care"]. Available at: <http://www.rceth.by> (accessed July 21, 2021).

23. Abdullakhuzhayeva G.Kh., Nazhmutdinova D.A. (2020) Znachenie defitsita tsinka pri infektsionnykh zabolevaniyakh [Significance of zinc deficiency in infectious diseases]. *Mezhdunarodnyy akademicheskiy vestnik*, no 1 (45), pp. 18–19.
24. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2002) *Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand, Rome*.
25. Joachimiak M.P. (2021) Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, no 15(1):e0008895. doi.org/10.1371/journal.pntd.0008895.
26. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index (accessed July 21, 2021).
27. World Health Organization (2007) *Production of zinc tablets and zinc oral solutions: guidelines for programme managers and pharmaceutical manufacturers*, WHO Library.
28. Blenkinsopp A., Duerden M., Blenkinsopp J. (2018) *Symptoms in the pharmacy a guide to the management of common illnesses*, U.S.A.: Wiley-Blackwell.
29. Bryukhanov V.M., Zverev YA.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Yu., Talalayeva O.S. (2014) *Lektsii po farmakologii dlya vysshego meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya* [Pharmacology lectures for higher medical and pharmaceutical education]. Barnaul: Spektr. (in Russian)
30. Kubanova A.A., Kisina V.I., Blatun L.A., Vavilov A.M. and etc. (2005) *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy kozhi i infektsiy, peredavayemykh polovym putem: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Rational Pharmacotherapy for Skin Diseases and Sexually Transmitted Infections: Guide for Practitioners]. Moscow: Litterra. (in Russian)
31. Babak O.Ya., Belovol A.N., Chekman I.S. (2012) *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Kiev: VSY «Meditsina». (in Russian)
32. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (2003) *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov pishchevareniya: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Rational Pharmacotherapy of Diseases of the Digestive System: A Guide for Practitioners]. Moscow: Litterra. (in Russian)
33. Whalen K., Sharma S., Velpandian T. (2019) *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. South Asian Edition*, India: Wolters Kluwer.
34. Schlossberg David, Samuel Rafik (2017) *Antibiotics manual: a guide to commonly used antimicrobials*, USA: Wiley.
35. Gersch, Carolyn J., Heimgartner, Nicole M., Rebar, Cherie R., Willis, Laura M. (2017) *Pharmacology made incredibly easy!* U.S.A., Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

Подана/Submitted: 01.08.2021

Принята/Accepted: 05.08.2021

Контакты/Contacts: ya.ceny2012@yandex.by