



Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор

А.В. Скальный^{1,2,3,✉}, Т.И. Сотникова^{1,4}, Т.В. Коробейникова^{1,2}, А.А. Тиньков^{1,2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

ул. Советская, д. 14, г. Ярославль, 150003, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Департамента здравоохранения г. Москвы»

2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Частота дефицита цинка составляет от 10 до 30–40% населения в экономически развитых и развивающихся странах соответственно. Установлено, что дефицит цинка ассоциирован с 0,7% общей смертности и 1,0% утраченных по нетрудоспособности лет жизни (disability-adjusted life years, DALYs) по всему миру. В свою очередь, данные многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности применения цинка, продемонстрировали, что коррекция обеспеченности организма цинком может снижать риск преждевременных родов, способствует физическому развитию детей, а также обладает протективным эффектом в отношении компонентов метаболического синдрома. Отмечено положительное влияние цинка на выздоровление при пневмониях, диареях и простудных заболеваниях. Ожидается, что наиболее выраженный эффект применения цинка может отмечаться у лиц с субклиническим или выраженным его дефицитом. В связи с высокой частотой дефицита цинка, а также его значительным вкладом в широкий спектр патологий коррекция этого дефицита является экономически обоснованным мероприятием. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения цинка для профилактики или в качестве средства адъювантной терапии широкого спектра заболеваний.

Ключевые слова: дефицит цинка; микронутриенты; заболеваемость; эпидемиология; коррекция

Рубрики MeSH:

ЦИНК ДЕФИЦИТ

Для цитирования: Скальный А.В., Сотникова Т.И., Коробейникова Т.В., Тиньков А.А. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор. Сеченовский вестник. 2022; 13(4): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Скальный Анатолий Викторович, д-р мед. наук, профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный руководитель Лаборатории биотехнологии и прикладной биоэлементологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова».

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (915) 061-70-30

E-mail: skalny3@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России, государственное задание ЯргУ FENZ-2023-0004.

Поступила: 05.09.2022

Принята: 06.10.2022

Дата печати: 28.11.2022

Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review

Anatoly V. Skalny^{1,2,3,✉}, Tatiana I. Sotnikova^{1,4}, Tatiana V. Korobeynikova^{1,2}, Alexey A. Tinkov^{1,2,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

³P.G. Demidov Yaroslavl State University

14, Sovetskaya str., Yaroslavl, 150003, Russia

⁴City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department

5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Zinc deficiency is highly prevalent ranging from 10% to 30–40% of the population in developed and developing countries respectively. Low zinc level has been found to be associated with 0.7% of overall mortality and 1.0% of disability-adjusted life years (DALYs) worldwide. In turn, available research evidence has shown that zinc supplementation in its deficiency can reduce the risk of preterm birth, promote the physical development of children, and have certain protective effect against the components of the metabolic syndrome. A positive effect of zinc supplementation on recovery from pneumonia, diarrhea, and common cold has been reported. It is expected that the most pronounced effect of zinc supplementation may be observed in individuals with subclinical or severe zinc deficiency. Due to the high incidence of zinc deficiency, as well as its significant contribution to a wide range of pathologies, the correction of low zinc level may be considered as economically effective strategy. Thus, the results of the existing studies have demonstrated the efficiency of zinc intake for prophylaxis or as an adjuvant therapy of a wide range of pathologies.

Keywords: zinc deficiency; micronutrient; morbidity; epidemiology; correction

MeSH terms:

ZINC DEFICIENCY

For citation: Skalny A.V., Sotnikova T.I., Korobeynikova T.V., Tinkov A.A. Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(4): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17>

CONTACT INFORMATION:

Anatoly V. Skalny, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Scientific Director, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, P.G. Demidov Yaroslavl State University.

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (915) 061-70-30

E-mail: skalny3@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The study was performed with the support of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Project № 0856-2020-0008.

Received: 05.09.2022

Accepted: 06.10.2022

Date of publication: 28.11.2022

Список сокращений:

COVID-19 – COrona Vlrus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года

r – коэффициент корреляции Пирсона

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Распространенность дефицита цинка в среднем в развивающихся и развитых странах составляет порядка 10 и 20% соответственно, однако отдельные страны или отдельные группы лиц характеризуются более высокими показателями.	The prevalence of zinc deficiency averages around 10% and 20% in developing and developed countries, respectively, but some countries or groups of people have higher rates.
Профилактическое применение цинка рассматривается в качестве высокоэффективного и экономически выгодного мероприятия для улучшения здоровья детей в развивающихся странах с высокой долей дефицита цинка, снижая заболеваемость диареей, пневмонией, также способствуя физическому развитию.	Prophylactic zinc supplementation is considered as highly effective and cost-effective approach to improving children's health in developing countries with high prevalence of zinc deficiency by reducing the incidence of diarrhea, pneumonia, and contributing to the physical development of children.
Результаты проведенных метаанализов свидетельствуют о влиянии поступления соединений цинка в организм пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на концентрацию глюкозы, гликозилированного гемоглобина, инсулина, значений индекса инсулинорезистентности, а также уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов.	The results of meta-analyses demonstrate the effect of zinc supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus on the concentration of blood glucose, glycosylated hemoglobin, insulin resistance index, as well as concentrations of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.
Соотношение расходов и экономии средств при проведении мероприятий по коррекции обеспеченности цинка составляет от 1:5 при использовании цинксодержащих препаратов до 1:18 при осуществлении фортификации (обогащения) продуктов питания цинком.	Cost-effectiveness of zinc deficiency correction ranges from 1:5 when using zinc-containing preparations to 1:18 when fortifying (enriching) food products with zinc.

Цинк (Zn) относится к элементам IIВ группы таблицы Менделеева и занимает 23-е место по содержанию в земной коре. История изучения эссенциальности (жизненной необходимости) цинка насчитывает более 150 лет. Его важность для плесневых грибов *Aspergillus niger* была продемонстрирована в 1869 г., для растений – в 1926 г., для лабораторных грызунов – в 1933 г., для свиней – в 1955 г. и для человека – в 1963 г. [1, 2]. Существенная роль цинка в живых организмах опосредована его участием во множестве физиологических процессов. Более 300 ферментов и белков являются цинкзависимыми и регулируются более чем 2000 факторами транскрипции [3]. В частности, цинк играет важную роль в регуляции клеточного цикла, репликации и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, пролиферации и дифференцировке клеток, апоптозе, метаболизме липидов и углеводов, а также других процессах [4, 5].

Посредством влияния на данные процессы, а также специфические метаболические пути цинк участвует в функционировании иммунной системы [6], процессах нейрогенеза и синаптической передачи [7], синтезе инсулина и передаче его сигнала [8], функционировании сердечно-сосудистой [9], репродуктивной системы [10], а также других органов и систем.

Из-за участия цинка в различных физиологических процессах дефицит этого микроэлемента приводит к метаболической дисфункции и ассоциированным с ней заболеваниям. Дефицит цинка, а также доказательства его эссенциальности были обнаружены профессором A.S. Prasad на Ближнем Востоке, где он описал случай дефицита цинка у 21-летнего иранского фермера, имеющего гепатоспленомегалию, анемию, карликовость и гипогонадизм. Более поздние исследования A.S. Prasad охарактеризовали

дополнительные клинические проявления дефицита цинка [3].

Для оценки обеспеченности организма цинком используется широкий спектр параметров, включающий, с одной стороны, его содержание в крови, моче и волосах, тогда как с другой – тесно связанные с обеспеченностью цинком функциональные показатели, такие как активность цинкзависимых ферментов (например, карбоангидраза) и ряд иммунологических показателей (например, экспрессия интерлейкина 2) [11].

С тех пор все большее количество исследований демонстрирует роль измененного статуса цинка в различных патологических процессах и заболеваниях. Так, было показано, что дефицит цинка связан с нейropsychиатрическими и нейросенсорными расстройствами, поражениями кожи, акродерматитом, гипогонадизмом и бесплодием, задержкой роста, а также атрофией тимуса и иммунной дисфункцией [12]. Менее выраженный хронический дефицит цинка связан с нарушением цинкзависимых функций и сопровождается развитием сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа (СД2), репродуктивной дисфункции, нервно-психических заболеваний и широким спектром других патологий [5].

Таким образом, коррекция обмена цинка может рассматриваться в качестве возможного инструмента профилактической медицины. Однако данные относительно эффективности применения цинка в профилактике различных заболеваний крайне недостаточны. В этой связи целью настоящей работы явился обзор литературных данных о распространенности дефицита цинка в современном мире, а также эффективности и значимости коррекции обмена цинка для практической медицины.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ЦИНКА В МИРЕ

Хотя риск низкого потребления цинка с пищей значительно снизился с 22 до 16% за период 1992–2011 гг., распространенность дефицита цинка по-прежнему значительна [13]. Существующие данные о текущем статусе цинка в разных регионах сильно различаются. Было показано, что статус цинка тесно связан с экономическим развитием регионов. Дефицит цинка составляет более 20% в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов [14].

Несмотря на сообщения о низкой распространенности дефицита цинка в ряде стран, включая Афганистан, Нигерию и Китай, эти результаты могут быть получены из-за использования необычно низких пороговых значений [15].

Высокая частота дефицита цинка наблюдается в Латинской Америке и странах Карибского бассейна с наибольшей распространенностью неадекватного потребления цинка в популяции в Гайане (44%), Сент-Винсенте и Гренадинах (42,9%), Боливии (40,1%), Гватемале (38,6%), Парагвае (37,8%), Панаме (36,5%), Перу (34,5%), Сальвадоре (34,5%), Никарагуа (33%), Гондурасе (31,6%), Суринаме (31,6%) и Гаити (31,2%) [16].

Анализ национальных и субнациональных данных из африканских стран показал, что самая высокая распространенность дефицита цинка наблюдается у женщин репродуктивного возраста и беременных женщин в Нигерии (63%), за которой следуют Южная Африка (39%) и Эфиопия (32%) [17].

Ближневосточный регион также характеризуется высокой распространенностью дефицита цинка, хотя существующие данные сильно различаются. В исследовании, проведенном в Бандар-Аббасе (Иран), распространенность дефицита цинка у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет оценивалась как 17,5% с более высоким показателем у мальчиков (20,94%) [18].

В Турции субклинический дефицит цинка наблюдался у 27,8% детей и подростков (6–18 лет) [19]. У пожилого населения из Эр-Рияда (Саудовская Аравия) уровень дефицита цинка составил 36% [20].

Показано, что распространенность дефицита цинка в Индии сильно варьирует из-за различий в местах проживания и исследуемых группах [21]. Также было продемонстрировано, что распространенность неоптимального потребления цинка в Индии значительно увеличилась с 17,1 до 24,6% в период с 1983 по 2012 г. [22].

Напротив, статус цинка в Китае за последние десятилетия значительно улучшился. Данные Китайского обследования питания и здоровья за 2002 и 2012 гг. показали, что распространенность дефицита цинка у школьников значительно изменилась – с 44,4 до 10,2% [23]. Тем не менее, согласно Китайскому когортному исследованию по переходному режиму

питания (China Nutritional Transition Cohort Survey – CNTCS) 2015 г., до 31% взрослого населения Китая подвержено высокому риску дефицита цинка из-за низкого его потребления с пищей [24].

Несмотря на высокую неоднородность, существующие данные показывают, что распространенность дефицита цинка в развивающихся странах составляет ~ 20%, хотя более высокие показатели могут быть характерны для уязвимых групп, таких как дети первого года жизни, беременные женщины, пожилые люди или группы с низким доходом. Систематические данные о статусе цинка в западных странах менее доступны.

Результаты NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, Национальное обследование здоровья и питания) за 2005–2012 гг. показали, что 15% взрослого населения США характеризуется неадекватностью поступления цинка [25]. По более поздним оценкам (NHANES 2011–2014) распространенность низкого содержания цинка в сыворотке крови составляла 3,8, 8,6 и 8,2% у детей, взрослых мужчин и женщин соответственно [26].

В Японии распространенность субнормальной обеспеченности цинком у взрослых мужчин и женщин оценивалась как 46 и 38,4% соответственно, тогда как дефицит цинка был выявлен у 0,4% мужчин и 0,6% женщин [27]. В другом исследовании из Японии самый высокий уровень дефицита цинка наблюдался у детей в возрасте 2–3 лет и пожилых людей – 19,7% [28].

У людей в возрасте 60–84 лет, участвовавших в Берлинском исследовании старения II, низкие уровни цинка в плазме были обнаружены у 18,7% [29].

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что даже в экономически развитых странах распространенность дефицита цинка может достигать 10%, особенно в нескольких группах риска. Как правило, существующие данные о распространенности дефицита цинка сильно различаются, что усложняет оценку распространенности низкого статуса цинка во всем мире. Предполагается, что дефицит цинка наблюдается примерно у 17% мирового населения, хотя эти значения относятся к 2012 г. [5].

ДЕФИЦИТ ЦИНКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В Российской Федерации проведенная нами популяционная оценка уровня цинка в волосах показала, что повышенный риск дефицита цинка может наблюдаться у 18–46% населения в зависимости от региона [30]. Референсные значения содержания цинка в волосах взрослых обследуемых составляют 134,7–301,9 мкг/г, взрослых мужчин и женщин: 125,7–262,8 ($\delta = 0,007$) и 140,0–315,1 мкг/г ($\delta = 0,004$) соответственно. Сравнительный анализ содержания цинка в волосах жителей различных регионов продемонстрировал, что у мужчин наименьший уровень цинка отмечается

в Кабардино-Балкарской Республике и Ростовской области, тогда как наибольшее содержание металла выявлено в Ханты-Мансийском автономном округе и Республике Мордовия. Географические особенности обеспеченности цинком были практически аналогичными у женщин. В частности, наименьшая обеспеченность организма цинком отмечалась у жителей Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республик (рис.).

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь между уровнем цинка в волосах и заболеваемостью, являющуюся более выраженной у детей. В частности, содержание цинка в волосах взрослых обследуемых отрицательно коррелирует с заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями (коэффициент корреляции Пирсона ($r = -0,67$; $p = 0,002$), астмой ($r = -0,63$; $p = 0,005$), эндокринной патологией ($r = -0,66$; $p = 0,003$) и атопическим дерматитом ($r = -0,47$; $p = 0,050$).

Содержание цинка в волосах также коррелировало с биохимическими маркерами метаболических нарушений. В частности, отмечалась отрицательная корреляция между уровнем цинка и активностью щелочной фосфатазы ($r = -0,450$; $p = 0,001$), амилазы ($r = -0,457$; $p = 0,001$), панкреатической амилазы ($r = -0,368$; $p = 0,016$), а также концентрацией общего

холестерина ($r = -0,263$; $p = 0,029$) и креатинина ($r = -0,446$; $p = 0,005$). У женщин содержание цинка в волосах также отрицательно коррелировало с активностью аланиновой ($r = -0,198$; $p = 0,015$) и аспарагиновой аминотрансфераз ($r = -0,210$; $p = 0,011$) [30].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИНКА

Профилактическое применение цинка рассматривается в качестве высокоэффективного и экономически выгодного мероприятия в развивающихся странах с высокой долей дефицита цинка среди детей [31]. Согласно данным Кокрановских систематических обзоров, дополнительное введение цинка детям в возрасте от 2 до 59 месяцев сопровождалось снижением заболеваемости пневмонией на 13–41% [32], а дополнительный прием цинка детьми в возрасте от 6 месяцев до 12 лет из развивающихся стран сопровождался статистически значимым снижением частоты диареи на 13% [33]. Более того, прием цинк-содержащих препаратов детьми с дефицитом цинка из развивающихся стран приводил к достоверному снижению заболеваемости пневмонией на 19% [34]. На основании этих данных предлагается включение приема цинка в список Инструментов для спасения жизней (Lives Saved Tool), содержащий



РИС. Содержание цинка в волосах взрослого населения в возрасте 25–50 лет (мужчины и женщины), проживающего в различных регионах Российской Федерации.

FIG. Zinc content in human hair of adult population aged 25–50 years (men and women) in various regions of the Russian Federation.

Примечание: насыщенность цвета пропорциональна содержанию цинка в волосах обследуемых (мкг/г). Серым цветом отмечены регионы Российской Федерации, в которых количество обследуемых было недостаточным.

Note: color saturation is proportional to the content of zinc in the hair (µg/g). Regions of the Russian Federation in which the number of surveyed was insufficient are marked in gray.

мероприятия по улучшению здоровья матерей, новорожденных и детей [34]. С 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный чрезвычайный фонд помощи детям при Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рекомендуют курсовой прием препаратов цинка наряду с регидратационной терапией в ходе лечения острой диареи¹.

С целью анализа эффективности применения цинка для профилактики и лечения различных заболеваний проведен анализ документов, проиндексированных в базах данных Cochrane Library, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, опубликованных на английском языке с 2000 г. по настоящее время. Поиск осуществлялся на основании ключевых слов “zinc”, “zinc supplementation”, “zinc treatment” и “trial”, “meta-analysis”, “systematic review”.

Результаты метаанализа, включающие данные 986 пациентов, продемонстрировали, что применение цинка сопровождалось практически двукратным снижением риска летального исхода неонатального сепсиса: относительный риск (ОР)=0,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,25–0,94; $p=0,03$ [35].

Еще в одном Кокрановском систематическом обзоре показано, что применение цинка в период беременности сопровождалось 14% снижением частоты преждевременных родов [36], однако в более позднем анализе авторы не выявили значимого эффекта [37]. Более того, в рекомендациях ВОЗ по антенатальной профилактике от 2021 г. рассматривается вопрос об использовании препаратов цинка с целью снижения частоты преждевременных родов у женщин с низким потреблением цинка или плохим питанием, при этом, однако, отмечается необходимость в дополнительных исследованиях².

Результаты обширного метаанализа, включавшего 36 исследований, показали, что дополнительный прием цинксодержащих препаратов в популяции детей младше 5 лет из развивающихся стран сопровождается улучшением физического развития, проявляющегося увеличением роста на 0,37 ($\pm 0,25$) см в ответ на прием цинка в дозе 10 мг/день в течение 24 недель [38]. Результаты более позднего систематического обзора из библиотеки Кокрана продемонстрировали, что энтеральное введение цинка недоношенным детям также способствует увеличению прибавки в весе (стандартизованная разница средних 0,46; 95% ДИ 0,28–0,64) и в меньшей степени линейного роста (стандартизованная разница средних 0,75; 95% ДИ 0,36–1,14), а также может снизить общую смертность (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31–0,97) [39].

В то же время результаты метаанализа, включающего исследования как из развивающихся, так и из развитых стран, также продемонстрировали

положительное влияние на рост как в развитых (Япония, Франция), так и в развивающихся странах (Китай, Эфиопия) [40].

Помимо влияния цинка на развивающийся организм в перинатальный и постнатальный периоды, отдельные работы выявили взаимосвязь обмена данного элемента с показателями состояния здоровья взрослого и пожилого населения. Систематический обзор и метаанализ 2012 г., который включал данные 14 клинических исследований, показал, что прием цинка пациентами с СД2 сопровождается статистически значимым снижением уровня глюкозы, общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой плотности [41].

В ходе более позднего метаанализа 2019 г. также продемонстрировано статистически значимое снижение концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), а также уровня гликозилированного гемоглобина [42]. Среди маркеров метаболизма липидов наиболее выраженное влияние приема цинка пациентами с СД2 оказывало на концентрацию триглицеридов [43]. При этом в недавнем метаанализе детальное изучение доз и длительности применения цинка у пациентов с СД2 показало, что более эффективным является длительное (в течение 12 и более недель) применение низких доз цинка (менее 25 мг/день) по сравнению с краткосрочным приемом более высоких доз [44].

Несмотря на наличие указаний на нормализацию липидного спектра сыворотки крови при приеме цинка, данные относительно влияния последнего на заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями недостаточны [45]. В то же время результаты метаанализа 2020 г. продемонстрировали статистически значимое снижение величины систолического, но не диастолического артериального давления при приеме цинка [46], что согласуется с данными о значимой обратной взаимосвязи между уровнем цинка в сыворотке крови и наличием артериальной гипертензии [47].

Прием цинка статистически значимо снижает концентрацию маркеров воспаления, С-реактивного белка и фактора некроза опухолей альфа. В частности, снижение концентрации С-реактивного белка при приеме цинка составило в среднем -1,68 мг/л (95% ДИ: от -2,4 до -0,9; $p < 0,001$), причем наиболее выраженное снижение (-7,43 мг/л; 95% ДИ: от -12,57 до -2,29; $p = 0,005$) отмечалось у пациентов с почечной недостаточностью [48].

В ряде исследований также демонстрируется эффективность приема цинка в снижении заболеваемости взрослого населения инфекционными

¹ World Health Organization, Diarrhoea Disease, WHO, Geneva, May 2017. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (дата обращения: 20.10.2022).

² World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy <https://www.who.int/publications/item/9789240030466> (дата обращения: 04.09.2022).

заболеваниями с позиций доказательной медицины. Так, в метаанализе 2017 г. было выявлено, что прием цинка при простудных заболеваниях сопровождается 3-кратным (ОР 3,1; 95% ДИ 2,1–4,7; $p < 0,05$) снижением длительности заболевания вне зависимости от пола, возраста, наличия аллергии или курения [49]. Более того согласно результатам метаанализа шести клинических исследований с включением 2216 пациентов, использование цинка в качестве адъювантного средства при лечении тяжелых пневмоний сопровождалось более чем двукратным снижением риска летального исхода (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,01$) [50].

ЦИНК И COVID-19

Цинк рассматривается в качестве средства неспецифической профилактики и адъювантной терапии новой коронавирусной инфекции (COroNa Virus Disease 2019, COVID-19) в связи с его противовоспалительной, антиоксидантной, иммуномодулирующей активностью, а также протективной ролью в отношении дыхательной системы [51]. В исследовании, включающем 249 пациентов с COVID-19, была выявлена статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнем цинка в сыворотке крови и тяжестью заболевания, причем наибольшая тяжесть и частота летальных исходов отмечались у пациентов с концентрацией цинка ниже 50 мкг/дл. Более того, в исследовании с использованием клеточной культуры Vero E6 выявлена более выраженная вирусная экспансия возбудителя COVID-19 – коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома – 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) в инфицированных клетках с дефицитом цинка [52]. В ходе ранее проведенного исследования нами также выявлено снижение концентрации цинка в сыворотке крови на 8% у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми обследуемыми, причем концентрация цинка была обратно взаимосвязана с концентрацией С-реактивного белка, процентом поражения легких, а также степенью тяжести заболевания, при этом будучи напрямую взаимосвязанной с насыщением крови кислородом [53].

Среди индийских пациентов с COVID-19 дефицит цинка статистически значимо коррелировал с длительностью госпитализации и частотой осложнений, острым респираторным дистресс синдромом и смертностью. Причем в *in vitro* экспериментах авторы также продемонстрировали, что дефицит цинка способствует взаимодействию между ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) и спайк-протеином SARS-CoV-2 [54]. Концентрация цинка

в пределах референсных значений, наряду с уровнем селенопротеина Р, является одним из предикторов благоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [55].

Таким образом, предполагается, что коррекция обмена цинка может предотвращать избыточную воспалительную реакцию вследствие цитокинового шторма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [50].

Несмотря на убедительные данные о взаимосвязи дефицита цинка и тяжести COVID-19, данные относительно эффективности применения цинка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией достаточно противоречивы. С одной стороны, в большинстве исследований показано, что применение цинка повышает эффективность лечения COVID-19 [56]. С другой стороны, в отдельных исследованиях не было выявлено сколько-нибудь значимого влияния приема цинка на выживаемость пациентов с COVID-19 [57]. Подобные разногласия могут быть опосредованы различиями в обеспеченности цинком обследуемых. В частности, терапевтически значимый эффект наиболее вероятно наблюдается у пациентов с субоптимальным уровнем цинка или его дефицитом, тогда как у лиц с адекватной обеспеченностью цинком дополнительное его введение может иметь низкую эффективность. В то же время, учитывая высокую распространенность дефицита цинка в мире и в Российской Федерации в частности, а также более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с дефицитом цинка, его применение представляется перспективным инструментом.

СОЦИОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЦИНКА

Таким образом, положительные эффекты цинка отмечаются как в популяции, характеризующейся дефицитом цинка на фоне повышения потребности (интенсивный рост и развитие, беременность), так и в популяции старшего возраста с нормальными или пограничными показателями обеспеченности цинком.

При этом следует отметить, что в большинстве своем работы были основаны на анализе данных, полученных в развивающихся странах с низким уровнем дохода и выраженным дефицитом цинка. Несмотря на тот факт, что Российская Федерация относится к территориям с низким риском развития дефицита [12], отдельные области (например, Волгоградская область, Карачаево-Черкесская, Кабардино-Балкарская республики) характеризуются достаточно высоким риском дефицита цинка [29]. Более того, имеются отдельные группы лиц, проживающие в условиях бедности (10,5% жителей страны по данным Росстата³, что составляет порядка

³ <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/189829#:~:text=%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D1%8F%D0%B5%D1%82%20%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8E%20%D0%BE%20%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B5,10%2C5%25%20%D0%B6%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B9%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%8B>

15,3 млн человек), которые, согласно ВОЗ⁴, характеризуются высоким риском развития дефицита цинка.

Установлено, что дефицит цинка ассоциирован с 0,7% общей смертности и 1,0% утраченных по нетрудоспособности лет жизни (disability-adjusted life years, DALYs) по всему миру [58]. В то же время существенную долю в данной оценке занимают страны Африки, характеризующиеся резко выраженным дефицитом цинка. Более близкие к нашей стране показатели частоты дефицита цинка могут быть получены при анализе ситуации в Китае, где дефицит цинка связан с утратой по нетрудоспособности 352 млн лет жизни [59], что в пропорции населения Российской Федерации может составлять порядка 38 млн. Предполагается, что соотношение расходов и экономии средств при проведении мероприятий по коррекции обеспеченности цинком составляет от 1:5 при использовании цинксоодержащих препаратов до 1:18 при осуществлении фортификации (обогащения) продуктов питания цинком [60].

Также отмечены экономические эффекты мониторинга уровня цинка в организме и применения цинксоодержащих добавок. Так, применение цинка на 5% снижало стоимость лечения тяжелой диареи, являющейся одной из ведущих причин детской смертности в развивающихся странах, путем снижения интенсивности и длительности заболевания [61]. Показано, что превентивное применение цинксоодержащих добавок у детей в возрасте 12–59 месяцев, входящих в группу риска, может сохранять до 145 тысяч жизней, тогда как стоимость сохранения жизни с использованием цинка может составить 159 \$ [62]. Так, 2-месячный курс приема цинка (5 мг цинка глюконата) с целью профилактики выраженного дефицита цинка и его клинических проявлений в пересчете на 1 ребенка составляет лишь 0,9 \$ [63]. В то же время фортификация продуктов цинком может являться экономически более выгодной, поскольку стоимость мероприятий в пересчете на 1 человека в год составляет от 0,06 до 0,24 \$ в зависимости от используемых соединений цинка [63]. В соответствии с этими расчетами показано, что предотвращение утраты одного трудоспособного года жизни посредством приема мультисоединительных добавок обходится в 12,20 \$, в то время как расходы на предотвращение утраты

трудоспособного года жизни посредством приема препаратов цинка составляют 73 \$ [64]. В то же время фортификация является более длительным процессом, поскольку требует разработки соответствующих технологий и их внедрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенные улучшения в качестве питания населения подавляющего большинства регионов мира, частота дефицита цинка остается внушительной, составляя от 10% населения в экономически развитых странах до более чем 30–40% в развивающихся странах. Учитывая взаимосвязь между обеспеченностью организма цинком и развитием широкого спектра заболеваний, дефицит цинка представляется значительной медико-социальной проблемой. В свою очередь, данные многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности применения цинка, продемонстрировали, что коррекция обеспеченности организма цинком может снижать риск преждевременных родов, способствует физическому развитию детей, а также обладает протективным эффектом в отношении компонентов метаболического синдрома, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, системное воспаление. Отмечено положительное влияние цинка на выздоровление при пневмониях, диареях и простудных заболеваниях. Также имеются указания на взаимосвязь низкого уровня цинка и тяжести течения новой коронавирусной инфекции, в связи с чем активно изучается возможность его применения в качестве средства неспецифической профилактики и адъювантной терапии при COVID-19. Ожидается, что наиболее выраженный эффект применения цинка может отмечаться у лиц с субклиническим или выраженным дефицитом цинка. В связи с высокой частотой дефицита цинка, а также его значительным вкладом в широкий спектр патологий, коррекция дефицита цинка является экономически обоснованным мероприятием. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности использования цинка в качестве инструмента профилактики широкого спектра заболеваний, что имеет принципиальное значение для практической медицины.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Скальный разработал концепцию и дизайн исследования, осуществлял научное руководство и редактирование статьи. Т.И. Сотникова, Т.В. Коробейникова и А.А. Тиньков осуществляли сбор и обработку материала, а также написание текста. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTION

Anatoly V. Skalny developed the concept and design of the study, provided scientific supervision, and edited the text. Tatiana I. Sotnikova, Tatiana V. Korobeynikova and Alexey A. Tinkov collected and processed the material, wrote the text. All authors approved the final version of the publication.

⁴ World Health Organization. Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy <https://www.who.int/publications/item/9789240030466> (дата обращения: 04.09.2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug; 94(2): 679S–684S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715515; PMCID: PMC3142737.
- 2 Prasad A.S. Discovery of human Zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1; 4(2): 176–190. <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>. PMID: 23493534; PMCID: PMC3649098.
- 3 Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-Inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014 Sep 1; 1:14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.
- 4 Maret W. Zinc in cellular regulation: the nature and significance of “Zinc Signals”. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 31; 18(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms18112285>. PMID: 29088067; PMCID: PMC5713255.
- 5 Chasapis C.T., Ntouna P.A., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Recent aspects of the effects of Zinc on human health. *Arch Toxicol.* 2020 May; 94(5): 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>. Epub 2020 May 12. PMID: 32394086.
- 6 Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 24; 18(10): 2222. <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>. PMID: 29064429; PMCID: PMC5666901.
- 7 Krall R.F., Tzounopoulos T., Aizenman E. The function and regulation of Zinc in the brain. *Neuroscience.* 2021 Mar 1; 457: 235–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.010>. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460731; PMCID: PMC7897305.
- 8 Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018 Jan; 68(1): 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965330; PMCID: PMC5754376.
- 9 Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Jul; 39(7): 1120–1132. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926844; PMCID: PMC6289396.
- 10 Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18; 19(12): 4097. <https://doi.org/10.3390/ijms19124097>. PMID: 30567310; PMCID: PMC6321397.
- 11 Prasad A.S. Discovery of zinc for human health and biomarkers of Zinc deficiency. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals.* 2017: 241–260. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8>. Epub 2016 Sep 16. PMCID: PMC7149581.
- 12 Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of Zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr; 7(4): 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041342>. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20617034; PMCID: PMC2872358.
- 13 Kumssa D.B., Joy E.J., Ander E.L., et al. Dietary calcium and Zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep.* 2015 Jun 22; 5: 10974. <https://doi.org/10.1038/srep10974>. PMID: 26098577; PMCID: PMC4476434.
- 14 Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Oct; 33(5): 624–643. Epub 2020 Jul 6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12791>. PMID: 32627912.
- 15 Hess S.Y. National risk of Zinc deficiency as estimated by national surveys. *Food Nutr Bull.* 2017 Mar; 38(1): 3–17. <https://doi.org/10.1177/0379572116689000>. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28118744.
- 1 King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug; 94(2): 679S–684S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005744>. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715515; PMCID: PMC3142737.
- 2 Prasad A.S. Discovery of human Zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1; 4(2): 176–190. <https://doi.org/10.3945/an.112.003210>. PMID: 23493534; PMCID: PMC3649098.
- 3 Prasad A.S. Zinc is an antioxidant and anti-Inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr.* 2014 Sep 1; 1:14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. PMID: 25988117; PMCID: PMC4429650.
- 4 Maret W. Zinc in cellular regulation: the nature and significance of “Zinc Signals”. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 31; 18(11): 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms18112285>. PMID: 29088067; PMCID: PMC5713255.
- 5 Chasapis C.T., Ntouna P.A., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Recent aspects of the effects of Zinc on human health. *Arch Toxicol.* 2020 May; 94(5): 1443–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02702-9>. Epub 2020 May 12. PMID: 32394086.
- 6 Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 24; 18(10): 2222. <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>. PMID: 29064429; PMCID: PMC5666901.
- 7 Krall R.F., Tzounopoulos T., Aizenman E. The function and regulation of Zinc in the brain. *Neuroscience.* 2021 Mar 1; 457: 235–258. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.010>. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33460731; PMCID: PMC7897305.
- 8 Olechnowicz J., Tinkov A., Skalny A., Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018 Jan; 68(1): 19–31. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965330; PMCID: PMC5754376.
- 9 Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Jul; 39(7): 1120–1132. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.25>. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926844; PMCID: PMC6289396.
- 10 Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18; 19(12): 4097. <https://doi.org/10.3390/ijms19124097>. PMID: 30567310; PMCID: PMC6321397.
- 11 Prasad A.S. Discovery of zinc for human health and biomarkers of Zinc deficiency. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals.* 2017: 241–260. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8>. Epub 2016 Sep 16. PMCID: PMC7149581.
- 12 Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of Zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr; 7(4): 1342–1365. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041342>. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20617034; PMCID: PMC2872358.
- 13 Kumssa D.B., Joy E.J., Ander E.L., et al. Dietary calcium and Zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep.* 2015 Jun 22; 5: 10974. <https://doi.org/10.1038/srep10974>. PMID: 26098577; PMCID: PMC4476434.
- 14 Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet.* 2020 Oct; 33(5): 624–643. Epub 2020 Jul 6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12791>. PMID: 32627912.
- 15 Hess S.Y. National risk of Zinc deficiency as estimated by national surveys. *Food Nutr Bull.* 2017 Mar; 38(1): 3–17. <https://doi.org/10.1177/0379572116689000>. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28118744.

- 16 Cediell G., Olivares M., Brito A., et al. Zinc deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull.* 2015 Jun; 36(2 Suppl): S129–138. <https://doi.org/10.1177/0379572115585781>. PMID: 26125198.
- 17 Harika R., Faber M., Samuel F., et al. Micronutrient status and dietary intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in women of reproductive age and pregnant women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A systematic review of data from 2005 to 2015. *Nutrients.* 2017 Oct 5; 9(10): 1096. <https://doi.org/10.3390/nu9101096>. PMID: 28981457; PMCID: PMC5691713.
- 18 Rahmati M., Safdarian F., Zakeri M., Zare S. The prevalence of zinc deficiency in 6-month to 12-year old children in Bandar Abbas in 2013. *Electron Physician.* 2017 Aug 1; 9(8): 5088–5091. <https://doi.org/10.19082/5088>. PMID: 28979746; PMCID: PMC5614296.
- 19 Vuralli D., Tumer L., Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr.* 2017 Aug; 13(4): 360–366. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0007-8>. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101772.
- 20 Alqabbani H.M., AlBadr N.A. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clinical Nutrition Experimental.* 2020; 29: 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2019.12.001>
- 21 Gonmei Z., Toteja G.S. Micronutrient status of Indian population. *Indian J Med Res.* 2018 Nov; 148(5): 511–521. PMID: 30666978; PMCID: PMC6366258.
- 22 Smith M.R., DeFries R., Chhatre A., et al. Inadequate Zinc intake in India: past, present, and future. *Food Nutr Bull.* 2019 Mar; 40(1): 26–40. <https://doi.org/10.1177/0379572118825176>. PMID: 30974983.
- 23 Liu X., Piao J., Zhang Y., et al. Assessment of Zinc status in school-age children from Rural Areas in China nutrition and health survey 2002 and 2012. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Aug; 178(2): 194–200. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0922-x>. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101714.
- 24 Wang Y., Jia X.F., Zhang B., et al. Dietary Zinc intake and its association with metabolic syndrome indicators among Chinese adults: an analysis of the China nutritional transition cohort survey 2015. *Nutrients.* 2018 May 8; 10(5): 572. <https://doi.org/10.3390/nu10050572>. PMID: 29738427; PMCID: PMC5986452.
- 25 Reider C.A., Chung R.Y., Devarshi P.P., et al. Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005–2016 NHANES. *Nutrients.* 2020 Jun 10; 12(6): 1735. <https://doi.org/10.3390/nu12061735>. PMID: 32531972; PMCID: PMC7352522.
- 26 Hennigar S.R., Lieberman H.R., Fulgoni V.L. 3rd, McClung J.P. Serum Zinc concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental Zinc. *J Nutr.* 2018 Aug 1; 148(8): 1341–1351. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy105>. PMID: 29947812.
- 27 Yokokawa H., Fukuda H., Saita M., et al. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med.* 2020 Sep 18; 21(6): 248–255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377>. PMID: 33304719; PMCID: PMC7689236.
- 28 Yasuda H., Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016 Feb 25; 6: 21850. <https://doi.org/10.1038/srep21850>. PMID: 26912464; PMCID: PMC4766432.
- 16 Cediell G., Olivares M., Brito A., et al. Zinc deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food Nutr Bull.* 2015 Jun; 36(2 Suppl): S129–138. <https://doi.org/10.1177/0379572115585781>. PMID: 26125198.
- 17 Harika R., Faber M., Samuel F., et al. Micronutrient status and dietary intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in women of reproductive age and pregnant women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A systematic review of data from 2005 to 2015. *Nutrients.* 2017 Oct 5; 9(10): 1096. <https://doi.org/10.3390/nu9101096>. PMID: 28981457; PMCID: PMC5691713.
- 18 Rahmati M., Safdarian F., Zakeri M., Zare S. The prevalence of zinc deficiency in 6-month to 12-year old children in Bandar Abbas in 2013. *Electron Physician.* 2017 Aug 1; 9(8): 5088–5091. <https://doi.org/10.19082/5088>. PMID: 28979746; PMCID: PMC5614296.
- 19 Vuralli D., Tumer L., Hasanoglu A. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr.* 2017 Aug; 13(4): 360–366. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0007-8>. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28101772.
- 20 Alqabbani H.M., AlBadr N.A. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clinical Nutrition Experimental.* 2020; 29: 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2019.12.001>
- 21 Gonmei Z., Toteja G.S. Micronutrient status of Indian population. *Indian J Med Res.* 2018 Nov; 148(5): 511–521. PMID: 30666978; PMCID: PMC6366258.
- 22 Smith M.R., DeFries R., Chhatre A., et al. Inadequate Zinc intake in India: past, present, and future. *Food Nutr Bull.* 2019 Mar; 40(1): 26–40. <https://doi.org/10.1177/0379572118825176>. PMID: 30974983.
- 23 Liu X., Piao J., Zhang Y., et al. Assessment of Zinc status in school-age children from Rural Areas in China nutrition and health survey 2002 and 2012. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Aug; 178(2): 194–200. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0922-x>. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101714.
- 24 Wang Y., Jia X.F., Zhang B., et al. Dietary Zinc intake and its association with metabolic syndrome indicators among Chinese adults: an analysis of the China nutritional transition cohort survey 2015. *Nutrients.* 2018 May 8; 10(5): 572. <https://doi.org/10.3390/nu10050572>. PMID: 29738427; PMCID: PMC5986452.
- 25 Reider C.A., Chung R.Y., Devarshi P.P., et al. Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005–2016 NHANES. *Nutrients.* 2020 Jun 10; 12(6): 1735. <https://doi.org/10.3390/nu12061735>. PMID: 32531972; PMCID: PMC7352522.
- 26 Hennigar S.R., Lieberman H.R., Fulgoni V.L. 3rd, McClung J.P. Serum Zinc concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental Zinc. *J Nutr.* 2018 Aug 1; 148(8): 1341–1351. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy105>. PMID: 29947812.
- 27 Yokokawa H., Fukuda H., Saita M., et al. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med.* 2020 Sep 18; 21(6): 248–255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377>. PMID: 33304719; PMCID: PMC7689236.
- 28 Yasuda H., Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016 Feb 25; 6: 21850. <https://doi.org/10.1038/srep21850>. PMID: 26912464; PMCID: PMC4766432.

- 29 Jung A., Spira D., Steinhagen-Thiessen E., et al. Zinc deficiency is associated with depressive symptoms-results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Aug 1; 72(8): 1149–1154. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw218>. PMID: 27789618.
- 30 Элементный статус населения России / Под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. Федеральное медико-биологическое агентство – ФГБУН «Институт токсикологии». СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПб, 2013. В 4-х т.
- 31 Fink G., Heitner J. Evaluating the cost-effectiveness of preventive zinc supplementation. *BMC Public Health*. 2014 Aug 15; 14: 852. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-852>. PMID: 25128210; PMCID: PMC4143582.
- 32 Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 4; 12(12): CD005978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005978.pub3>. PMID: 27915460; PMCID: PMC6463931.
- 33 Mayo-Wilson E., Junior J.A., Imdad A., et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15; (5): CD009384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub2>. PMID: 24826920.
- 34 Yakoob M.Y., Theodoratou E., Jabeen A., et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S23. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S23>. PMID: 21501441; PMCID: PMC3231897.
- 35 Tang Z., Wei Z., Wen F., Wu Y. Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr; 32(7): 1213–1218. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402001>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29103346.
- 36 Ota E., Mori R., Middleton P., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>.
- 37 Carducci B., Keats E.C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 16; 3(3): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>. PMID: 33724446; PMCID: PMC8094617.
- 38 Imdad A., Bhutta Z.A. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S22. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S22>. PMID: 21501440; PMCID: PMC3231896.
- 39 Staub E., Evers K., Askie L.M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12; 3: CD012797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012797.pub2>. PMID: 33710626.
- 40 Brown K.H., Pearson J.M., Rivera J., Allen L.H. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun; 75(6): 1062–1071. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.6.1062>. PMID: 12036814.
- 41 Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P., et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 19; 4(1): 13. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-13>. PMID: 22515411; PMCID: PMC3407731.
- 29 Jung A., Spira D., Steinhagen-Thiessen E., et al. Zinc deficiency is associated with depressive symptoms-results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Aug 1; 72(8): 1149–1154. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw218>. PMID: 27789618.
- 30 Elemental status of the Russian population / Edited by A.V. Skalny, M.F. Kiseleva. Federal Biomedical Agency – Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Toxicology. St. Petersburg: Medkniga ELBI-SPb, 2013. In 4 vol.
- 31 Fink G., Heitner J. Evaluating the cost-effectiveness of preventive zinc supplementation. *BMC Public Health*. 2014 Aug 15; 14: 852. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-852>. PMID: 25128210; PMCID: PMC4143582.
- 32 Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 4; 12(12): CD005978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005978.pub3>. PMID: 27915460; PMCID: PMC6463931.
- 33 Mayo-Wilson E., Junior J.A., Imdad A., et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15; (5): CD009384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009384.pub2>. PMID: 24826920.
- 34 Yakoob M.Y., Theodoratou E., Jabeen A., et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S23. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S23>. PMID: 21501441; PMCID: PMC3231897.
- 35 Tang Z., Wei Z., Wen F., Wu Y. Efficacy of zinc supplementation for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr; 32(7): 1213–1218. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1402001>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29103346.
- 36 Ota E., Mori R., Middleton P., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(2): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>.
- 37 Carducci B., Keats E.C., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 16; 3(3): CD000230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub6>. PMID: 33724446; PMCID: PMC8094617.
- 38 Imdad A., Bhutta Z.A. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13; 11 Suppl 3(Suppl 3): S22. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S22>. PMID: 21501440; PMCID: PMC3231896.
- 39 Staub E., Evers K., Askie L.M. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12; 3: CD012797. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012797.pub2>. PMID: 33710626.
- 40 Brown K.H., Pearson J.M., Rivera J., Allen L.H. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun; 75(6): 1062–1071. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.6.1062>. PMID: 12036814.
- 41 Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P., et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 19; 4(1): 13. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-13>. PMID: 22515411; PMCID: PMC3407731.

- 42 Wang X., Wu W., Zheng W., et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 76–90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz041>.
- 43 Asbaghi O., Sadeghian M., Fouladvand F., et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.021>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32451277.
- 44 Pompano L.M., Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa087>. Erratum in: *Adv Nutr.* 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- 45 Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Ishara M.H., et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2015 Aug 4; 12: 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0023-4>. PMID: 26244049; PMCID: PMC4523910.
- 46 Mousavi S.M., Mofrad M.D., do Nascimento I.J.B., et al. The effect of zinc supplementation on blood pressure: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Nutr.* 2020 Aug; 59(5): 1815–1827. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02204-5>. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2020 Mar 20. PMID: 32090294.
- 47 Li Z., Wang W., Liu H., et al. The association of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 May; 53: 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.01.018>. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30910205.
- 48 Mousavi S.M., Djafarian K., Mojtahed A., et al. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5; 834: 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.019>. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30012497.
- 49 Hemilä H., Fitzgerald J.T., Petrus E.J., Prasad A. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr 3; 4(2): ofx059. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx059>. PMID: 28480298; PMCID: PMC5410113.
- 50 Wang L., Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar; 12(3): 857–864. <https://doi.org/10.1111/crj.12646>. Epub 2017 May 31. PMID: 28488366.
- 51 Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Jul; 46(1): 17–26. Epub 2020 Apr 14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>. PMID: 32319538; PMCID: PMC7255455.
- 52 Vogel-González M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients.* 2021 Feb 9; 13(2): 562. <https://doi.org/10.3390/nu13020562>. PMID: 33572045; PMCID: PMC7914437.
- 53 Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum zinc, copper, and other biomarkers are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites.* 2021 Apr 15; 11(4): 244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>. PMID: 33920813; PMCID: PMC8071197.
- 42 Wang X., Wu W., Zheng W., et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1): 76–90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz041>.
- 43 Asbaghi O., Sadeghian M., Fouladvand F., et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.021>. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32451277.
- 44 Pompano L.M., Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa087>. Erratum in: *Adv Nutr.* 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- 45 Ranasinghe P., Wathurapatha W.S., Ishara M.H., et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond).* 2015 Aug 4; 12: 26. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0023-4>. PMID: 26244049; PMCID: PMC4523910.
- 46 Mousavi S.M., Mofrad M.D., do Nascimento I.J.B., et al. The effect of zinc supplementation on blood pressure: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Nutr.* 2020 Aug; 59(5): 1815–1827. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02204-5>. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2020 Mar 20. PMID: 32090294.
- 47 Li Z., Wang W., Liu H., et al. The association of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 May; 53: 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.01.018>. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30910205.
- 48 Mousavi S.M., Djafarian K., Mojtahed A., et al. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5; 834: 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.019>. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30012497.
- 49 Hemilä H., Fitzgerald J.T., Petrus E.J., Prasad A. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr 3; 4(2): ofx059. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx059>. PMID: 28480298; PMCID: PMC5410113.
- 50 Wang L., Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018 Mar; 12(3): 857–864. <https://doi.org/10.1111/crj.12646>. Epub 2017 May 31. PMID: 28488366.
- 51 Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Jul; 46(1): 17–26. Epub 2020 Apr 14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>. PMID: 32319538; PMCID: PMC7255455.
- 52 Vogel-González M., Talló-Parra M., Herrera-Fernández V., et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients.* 2021 Feb 9; 13(2): 562. <https://doi.org/10.3390/nu13020562>. PMID: 33572045; PMCID: PMC7914437.
- 53 Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., et al. Serum zinc, copper, and other biomarkers are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites.* 2021 Apr 15; 11(4): 244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>. PMID: 33920813; PMCID: PMC8071197.

- 54 Jothimani D., Kailasam E., Danielraj S., et al. COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920234; PMCID: PMC7482607.
- 55 Heller R.A., Sun Q., Hackler J., et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021 Jan; 38: 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33126054; PMCID: PMC7574778.
- 56 Boretti A. Zinc augments the antiviral potential of HCQ/CQ and ivermectin to reduce the risks of more serious outcomes from COVID-19 infection. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Feb 17; 71: 126954. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126954>. Epub ahead of print. PMID: 35190326; PMCID: PMC8851879.
- 57 Yao J.S., Paguio J.A., Dee E.C., et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest.* 2021 Jan; 159(1): 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710890; PMCID: PMC7375307.
- 58 Fischer Walker C.L., Ezzati M., Black R.E. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2009 May; 63(5): 591–597. Epub 2008 Feb 13. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>. PMID: 18270521
- 59 Liu D., Liu Y., Zhang W., et al. Agronomic approach of zinc biofortification can increase zinc bioavailability in wheat flour and thereby reduce zinc deficiency in humans. *Nutrients.* 2017 May 6; 9(5): 465. <https://doi.org/10.3390/nu9050465>. PMID: 28481273.
- 60 Qaim M., Stein A.J., Meenakshi J.V. Economics of biofortification. *Agric Cult Econ.* 2007; 37: 119–133. <https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2007.00239.x>.
- 61 Gregorio G.V., Dans L.F., Cordero C.P., Pabelo C.A. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jun; 60(6): 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.08.004>. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17493510.
- 62 Bhutta Z.A., Das J.K., Rizvi A., et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 452–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4). Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 396. PMID: 23746776.
- 63 Horton S. The economics of food fortification. *J Nutr.* 2006 Apr; 136(4): 1068–1071. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1068>. PMID: 16549479.
- 64 Horton S., Shekar M., McDonald C., et al. Scaling up nutrition: what will it cost? Washington: World Bank Publications, 2009. 136 p. ISBN: 978-0-8213-8077-2
- 54 Jothimani D., Kailasam E., Danielraj S., et al. COVID-19: poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100: 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.014>. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920234; PMCID: PMC7482607.
- 55 Heller R.A., Sun Q., Hackler J., et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021 Jan; 38: 101764. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764>. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33126054; PMCID: PMC7574778.
- 56 Boretti A. Zinc augments the antiviral potential of HCQ/CQ and ivermectin to reduce the risks of more serious outcomes from COVID-19 infection. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Feb 17; 71: 126954. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126954>. Epub ahead of print. PMID: 35190326; PMCID: PMC8851879.
- 57 Yao J.S., Paguio J.A., Dee E.C., et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest.* 2021 Jan; 159(1): 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32710890; PMCID: PMC7375307.
- 58 Fischer Walker C.L., Ezzati M., Black R.E. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr.* 2009 May; 63(5): 591–597. Epub 2008 Feb 13. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.9>. PMID: 18270521
- 59 Liu D., Liu Y., Zhang W., et al. Agronomic approach of zinc biofortification can increase zinc bioavailability in wheat flour and thereby reduce zinc deficiency in humans. *Nutrients.* 2017 May 6; 9(5): 465. <https://doi.org/10.3390/nu9050465>. PMID: 28481273.
- 60 Qaim M., Stein A.J., Meenakshi J.V. Economics of biofortification. *Agric Cult Econ.* 2007; 37: 119–133. <https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2007.00239.x>.
- 61 Gregorio G.V., Dans L.F., Cordero C.P., Pabelo C.A. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol.* 2007 Jun; 60(6): 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.08.004>. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17493510.
- 62 Bhutta Z.A., Das J.K., Rizvi A., et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 452–477. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4). Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Lancet.* 2013 Aug 3; 382(9890): 396. PMID: 23746776.
- 63 Horton S. The economics of food fortification. *J Nutr.* 2006 Apr; 136(4): 1068–1071. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1068>. PMID: 16549479.
- 64 Horton S., Shekar M., McDonald C., et al. Scaling up nutrition: what will it cost? Washington: World Bank Publications, 2009. 136 p. ISBN: 978-0-8213-8077-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Скальный Анатолий Викторович , д-р мед. наук, профессор, директор Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный руководитель Лаборатории биотехнологии и прикладной биоэлементологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Anatoly V. Skalny , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Scientific Director, Laboratory of Biotechnology and Applied Bioelementology, P.G. Demidov Yaroslavl State University.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-1366>

Сотникова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-4646>

Коробейникова Татьяна Викторовна, канд. техн. наук, научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной диетологии Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6354>

Тиньков Алексей Алексеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра биоэлементологии и экологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); научный сотрудник Лаборатории эковиомониторинга и контроля качества ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

Tatiana I. Sotnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); doctor, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-4646>

Tatiana V. Korobeynikova, Cand. of Sci. (Engineering), Research Associate, Head of the Laboratory of Molecular Dietology, Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6354>

Alexey A Tinkov, Cand. of Sci. (Medicine), Leading Researcher, Center for Bioelementology and Human Ecology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Researcher, Laboratory of Ecobiomonitoring and Quality Control, P.G. Demidov Yaroslavl State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0348-6192>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author