

# Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии

А.Н. Хлебникова<sup>1</sup>, Д.Д. Петрунин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»  
109147, Москва, ул. Марксистская, 16

В обзоре литературы охарактеризована биологическая роль цинка в организме человека, иммунном гомеостазе и физиологии кожи, а также в патофизиологии кожных болезней. Описан существующий спектр системных и местных препаратов цинка, приведены их фармакологические характеристики. Охарактеризованы кожные болезни, при которых применение препаратов цинка может иметь основания, и освещен клинический опыт использования данных препаратов, описанный в международной литературе. Сформулированы некоторые рекомендации по применению препаратов цинка в клинической практике.

Ключевые слова: **Цинк, кожные заболевания, акне, дерматология, иммунология, фармакология.**

Контактная информация: prof.preobrazhenskii@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (6): 100—116.

# The biologic role of zinc and it's use in practical dermatology

A.N. Khlebnikova<sup>1</sup>, D.D. Petrunin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Representative Office of Astellas Pharma Europe B.V.  
Marksistskaya str., 16, Moscow, 109147, Russia

This literature review defines the biological role of zinc in the human body, immune homeostasis and skin physiology as well as pathophysiology of skin diseases. It describes the current range of systemic and topical zinc preparations and their pharmacological characteristics. The review also describes skin diseases that may be treated with the use of zinc preparations on a grounded basis, and discloses the clinical experience of the use of these drugs described in the world literature. It sets out certain recommendations for using zinc preparations in clinical practice.

Key words: **Zinc, skin diseases, acne, dermatology, immunology, pharmacology.**

Corresponding author: prof.preobrazhenskii@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 6: 100—116.

### Общие сведения и биологическая роль

■ Цинк — элемент побочной подгруппы второй группы, четвертого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 30. Он относится к категории тяжелых металлов, его название в дословном переводе с латыни (*zincum*) означает «белый налет» [1] (рис. 1).

В природе цинк существует в единственной стабильной форме иона  $Zn^{2+}$ . Впервые данный металл в контексте его роли в биологических системах был описан в XIX веке J. Raulin, который выделил его как важнейший компонент для плесневого гриба *Aspergillus niger* [2].

Накопленный на сегодня массив данных позволяет констатировать, что цинк является важным элементом для функционирования широкого спектра физиологических функций живых организмов. Его среднее совокупное содержание в тканях организма человека составляет около 2—3 г, преимущественно в связанном с белками виде [4]. По приблизительной оценке, около 10% генов всего человеческого генома кодирует белки, способные связывать цинк [5].

На данный момент известно свыше 300 металлоэнзимов [4, 6] и 2000 факторов транскрипции [7], котрым для функционирования требуется цинк.

Как пример одних из наиболее изученных цинксодержащих металлоэнзимов можно привести широко распространенные в живых организмах ферменты карбоангидразу и карбоксипептидазу. Карбоангидраза — металлофермент с молекулярной массой 30 000, содержащий один ион  $Zn^{2+}$  на молекулу. Он широко распространен в растениях, животных и бактериях, а его физиологическая роль заключается в быстрой гидратации метаболической  $CO_2$ , образующейся в тканях, дегидратации  $H_2CO_3$  в легких, а также переносе и накоплении  $H^+$  и  $HCO_3^-$  в органах секреции. Карбоксипептидаза (молекулярная масса 34 300) представляет собой фермент, содержащий 307 аминокислот в единственной полипептидной цепи, которая прочно связывает один ион  $Zn^{2+}$ . Этот фермент поджелудочной железы млекопитающих катализирует гидролиз полипептидной связи на карбоксильном конце белковой цепи [3].

Исключительную роль в физиологии кожи человека играют цинксодержащие матриксные металлопротеиназы (ММП) — ферменты коллагеназа (ММП-1), эластаза (ММП-12), желатиназа (ММП-2) и другие, способные гидролизировать практически все белки внеклеточного матрикса и обуславливающие структурную организацию и регенерацию дермы и эпидермиса [11]. На сегодня открыто 25 структурно схожих ММП человека [25,26], объединенных следующими общими чертами:

- N-концевой гидрофобный домен (сигнальный пептид);
- пропептидный домен;
- каталитический цинксвязывающий домен [26].



Рис. 1. Цинковый слиток — образец массой 30 г, 3 см в диаметре. Изображение размещено в публичном доступе на сайте: <http://images-of-elements.com>

Каталитический домен имеет клефт, содержащий один прочно связанный каталитический ион  $Zn^{2+}$ , за счет которого происходит связывание с субстратом до расщепления, и один дополнительный структурный ион  $Zn^{2+}$  [26—28].

К цинксодержащим биоконкомплексам относятся также фруктозо-1,6-дифосфатаза,  $\beta$ -лактамаза, геморрагический токсин из яда гремучей змеи и др. [3].

Цинк имеет большое значение для транскрипции генов — от него зависит функционирование одной из важнейших групп ДНК-связывающих белков, известных как «цинковые пальцы»; домен этих белков стабилизируется ионом цинка, связанным с цистеиновой и гистидиновой парами ( $Cys2His2$ ) [8]. Кроме того, цинк участвует в реакции деацетилирования гистонов — данная реакция позволяет изменять конформацию хроматина и, таким образом, играет важную роль в регуляции экспрессии генов [9]. В целом в геноме человека так много генов, кодирующих связанные с цинком белки (более 3% всего генома), что в научной среде даже родилась концепция «гальванизации биологии» [10].

Данные по ключевым биологическим молекулам, содержащим цинк, обобщены в табл. 1.

Цинк играет исключительно важную роль для иммунного гомеостаза человека. Он дает разноплановый клеточно-специфический эффект в отношении широкого спектра клеток-эффекторов иммунной системы, участвующих, в числе прочего, в патогенезе кожных болезней и воспаления: тучных клеток [13—15], тромбоцитов [16], макрофагов [17—20], нейтрофилов [21, 22], естественных киллеров (НК-клеток) [23, 24] и лим-

Таблица 1

Ключевые цинксодержащие биологические молекулы, классифицированные в зависимости от типа. (Адаптировано на основании [12])

Функциональный класс	Фермент	Химическая роль цинка	Физиологическая роль молекулы	Роль для кожи человека
Каталитические	Алкоголь-дегидрогеназа	Катализ окисления спиртов до альдегидов	Печеночный метаболизм	
	Карбоксипептидаза	Катализ гидролиза белков	Переваривание белков	
	Термолизин	Катализ гидролиза белков		
	Матриксные металлопротеиназы	Катализ гидролиза белков матрикса	Формирование внеклеточного матрикса	Да
	$\beta$ -Лактамаза	Катализ гидролиза $\beta$ -лактамного кольца (например, пенициллин)		
	Карбоангидраза	Катализ гидратации $\text{CO}_2$	Физиология транспорта $\text{CO}_2$ и буферных систем	
Кокаталитические	Нуклеаза P1	Катализ образования 5' односторонних нуклеотидов из РНК и ДНК		
	Супероксид-дисмутаза (СОД)	Катализ дисмутации супероксид-аниона до $\text{O}_2$ и $\text{H}_2\text{O}_2$	Элиминация опасного супероксид-аниона	Да
	Фосфотриэстеразы			
	Щелочная фосфатаза	Катализ гидролиза фосфатных моноэфиров		Да
	Аминопептидаза лейцина	Катализ гидролиза N-концевых пептидных остатков лейцина		
	Фосфолипаза С	Расщепление связи между концевой группой и липидной группой фосфолипидов		
Структурные	Металлотioneин	Связывание с цинком	Хранение цинка	Да
	Класс «цинковых пальцев»	Придание конформации, обеспечивающей связывание с нуклеотидами	Метаболизм нуклеиновых кислот	Да
	ДНК-полимеразы		Репликация ДНК	
	РНК-полимераза		Транскрипция РНК	
	$\alpha$ -Амилаза			
	Аспартат-транскарбамоилаза			

фоцитов [29—32], а также цитокиновых мессенджеров, опосредующих межклеточные взаимодействия [33, 34]. В некоторых случаях цинк сам может выступать ингибитором клеточных функций, например в отношении тучных клеток и тромбоцитов [13, 16], тогда как в других ситуациях к угнетению иммунного ответа приводит дефицит цинка (например, нейтрофилы, НК-клетки и лимфоциты) [34, 35]. В частности, было продемонстрировано, что концентрация цинка в плазме оказывает регулирующее влияние на активность гормонов тимуса (в частности, тимулина), от которых зависит скорость пролиферации и дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов [29].

Цинк также обладает противовоспалительными свойствами. Так, в исследовании, проведенном

V. Jarrousse и соавт. [36], при помощи иммуногистохимического исследования культур клеток человеческих кератиноцитов и образцов кожи человека, подвергавшихся после обработки экстрактом *P. acnes* трехчасовой инкубации с солями цинка (1 мкг/мл), было продемонстрировано достоверное уменьшение экспрессии TLR-2 рецепторов, отсутствовавшее в контрольной группе. По-видимому, данный эффект является одним из механизмов, обуславливающих противовоспалительное действие цинка. Другой механизм противовоспалительного действия связан с ингибированием индуцибельной NO-синтазы кератиноцитов (iNOS) — фермента, ответственного за продукцию кератиноцитами оксида азота (NO). В частности, активность iNOS повышена при акне, что приводит к выработке

больших количеств NO. Последний, в свою очередь, взаимодействует с супероксид-анионом ( $O_2^-$ ), что приводит к образованию пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) — цитотоксического агента, вызывающего повреждение тканей и воспаление [37]. J. Yamaoka и соавт. было продемонстрировано, что ионы цинка *in vitro* ингибируют стимулированную фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО = 2) и интерфероном- $\gamma$  экспрессию iNOS кератиноцитами [38], что детерминирует противовоспалительный эффект. Помимо ингибирования экспрессии iNOS, возможна также супрессия активности данного фермента под влиянием цинка, опосредованная кальмодулином, что было продемонстрировано в исследовании G. Abou-Mohamed и соавт. [39]. Еще один механизм, за счет которого достигается противовоспалительный эффект цинка, — это продемонстрированное в исследовании A. Guéniche и соавт. [40] угнетение экспрессии молекул межклеточной адгезии и ФНО- $\alpha$  кератиноцитами, стимулированными интерфероном или никелем. Наконец, описанная выше способность цинка подавлять дегрануляцию тучных клеток и базофилов приводит к снижению концентрации выделяемых ими медиаторов воспаления, в частности гистамина. Вышеизложенное дает основания полагать, что противовоспалительные свойства цинка позволяют применять его как для профилактики, так и для лечения воспалительных дерматозов.

Помимо изложенного науке хорошо известны и антиоксидантные свойства цинка [41, 42]. Так, было продемонстрировано, что цинк уменьшает вызванное УФ-облучением повреждение клеток и их генетического аппарата [43] и повышает устойчивость фибробластов кожи к окислительному повреждению [44]. В определенной мере этот эффект обусловлен действием содержащих цинк ферментов и белков, которые участвуют в элиминации активных кислородных радикалов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) [45] и металлотионеина [46], однако антиоксидантный потенциал цинка этим не ограничивается. Высказано предположение, что цинк может замещать собой металлы, активно участвующие в реакциях образования свободных радикалов (железо, медь), но сам при этом не участвует в REDOX-реакциях [41, 42]. Данная гипотеза подтверждается наблюдением, что активность СОД в тех системах, в отношении которых продемонстрировано протективное действие цинка, недостаточна для достижения подобного уровня защиты от свободных радикалов.

Цинк обладает доказанным эпителизирующим свойством и принимает важное участие в процессе заживления ран [26]. Этот эффект опосредован несколькими механизмами. Прежде всего для нормального процесса заживления необходимы цинксодержащие ферменты — MMP и щелочная фосфатаза. Активность MMP значительно повышена при раневом процессе [47], эти ферменты обеспечивают очистку раны

от тканевого детрита, модулируют процессы миграции клеток и реконституцию внеклеточного матрикса [48]. Показано, что искусственное ингибирование активности MMP приводит к значительному увеличению времени, необходимого для заживления раны [54]. Другой цинксодержащий фермент, щелочная фосфатаза, является маркером ранних стадий ангиогенеза, характерных для посттравматического воспаления и пролиферации соединительной ткани [49]. Щелочная фосфатаза дефосфорилирует АМФ с образованием аденозина, который, в свою очередь, обладает выраженными противовоспалительными свойствами и важен для прерывания воспалительной фазы раневого процесса [77]. Цинк также модулирует процессы кератинизации и миграции кератиноцитов за счет влияния на экспрессию интегринов  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 4$  и  $\alpha v\beta 5$  [50]. Так, продемонстрировано, что цинк индуцирует экспрессию  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha v$  и  $\alpha 6$  субъединиц интегринов, влияющих на подвижность кератиноцитов в фазу заживления [50]. В течение 24 ч. после травмы содержание цинка в краях раны возрастает на 15—20%, достигая в период максимальной интенсивности формирования грануляционной ткани и пролиферации эпидермиса 30% [51, 52]. Наблюдающееся в поздние стадии заживления (10—21 день) снижение содержания цинка отражает уменьшение митотической активности и созревание рубцовой ткани [52, 53].

Наконец, цинк обладает умеренными антибактериальными свойствами [26]. Хотя данный элемент является микронутриентом, необходимым для роста прокариот, в повышенной концентрации он ингибирует рост ряда бактерий, причем грамположительные микроорганизмы более чувствительны к ингибирующему действию цинка, чем грамотрицательные [55]. Данные о чувствительности различных микроорганизмов к цинку приводятся в табл. 2.

Схожие данные по чувствительности получены при изучении изолятов бактерий, выделенных с поверхности ожоговых ран [56]. Чувствительность *Propionibacterium acnes* к цинку выше, чем стафилококков, что обусловливается ингибированием необходимых для данного микроорганизма ферментов-липаз цинком [57, 58].

### Гомеостаз цинка в организме человека и в коже

Цинк широко представлен практически во всех тканях человеческого организма — в среднем в теле взрослого человека содержится 2—3 г цинка, преимущественно в связанном с белками состоянии [4]. Среди микроэлементов цинк занимает второе после железа место по своей массовой доле в организме человека [59].

Сбалансированный рацион питания обычно обеспечивает достаточное поступление цинка в организм — рекомендуемая дневная норма потребления данного микроэлемента для взрослого человека со-

Таблица 2

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) ионов цинка для различных видов бактерий. (Адаптировано на основании [55])

Вид бактерий	МИК Zn <sup>2+</sup> , моль/л
<i>Streptococcus</i> групп А, С и G	≤0,5—2
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> группы В	2—4
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.	4—8
<i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp.	8—32

ставляет 8—15 мг [60, 61]. Как правило, богат цинком рацион питания, включающий большое количество животного белка (особенно много цинка в говядине, печени, морепродуктах) [60, 62], тогда как вегетарианство может привести к недостаточному поступлению цинка с пищей [63].

Абсорбция цинка происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки в течение 3 ч. после его приема вместе с едой [64, 65]. При этом величина абсорбции в значительной мере зависит от сопутствующего приема пищи [65] — так, если при приеме водного раствора цинка натощак абсорбция составляет 80%, то после приема пищи она снижается до 5—40% за счет содержащихся в зерновых, бобовых и прочих продуктах растительного происхождения хелатирующих агентов, которые связывают ионы цинка в нерастворимые комплексы [66].

Выведение цинка из организма происходит в основном за счет печеночного и в значительно меньшей мере (10—20%) — почечного клиренса; при этом потери цинка путем десквамации и перспирации в норме незначительны [65, 67].

На клеточном уровне 30—40% цинка связано с белками ядра клетки, 50% находится в цитоплазме, а оставшееся количество — в плазмалемме [68]. 20% внутриклеточного цинка связано с белками-переносчиками — металлопротеинами [69].

В коже человека содержится 6% цинка от его общего содержания в организме — по этому показателю кожа уступает только мышечным волокнам и костной ткани [64]. Концентрация цинка в эпидермисе (50—70 мкг на 1 г сухой массы) выше, чем в дерме (5—10 мкг на 1 г сухой массы), что, вероятно, отражает активность цинк-зависимых ДНК- и РНК-полимераз в клетках базального слоя эпидермиса с высоким митотическим индексом [70, 71]. Для процесса дифференцировки эпидермиса очень важен баланс концентрации цинка и кальция — наблюдается обратно пропорциональная зависимость, когда градиент цинка снижается от базального слоя к дистальным, а градиент кальция, напротив, нарастает, достигая максимальной концентрации в клетках зернистого слоя [72, 73]. В описанном процессе значимая роль отводится белкам, связывающим кальций, в частности кальмодулину. Так, M. Heng и соавт. [74]

обнаружили взаимозависимость уровня кальмодулина и цАМФ в эпидермоцитах, при этом авторами было продемонстрировано, что в присутствии повышенной концентрации цинка содержание кальмодулина значительно снижается. Кроме того, цинк дозозависимо модулирует активность кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II [75]. Высокая концентрация цинка в сенсорном эпителии носовых ходов и языка говорит не только о высокой митотической активности клеток этих зон, но и о важности цинка для восприятия вкуса и обоняния [76].

### Препараты цинка

Впервые о медицинском применении цинка (в форме каламина, встречающейся в природе смеси оксида или карбоната цинка с небольшим количеством оксида железа, которая обычно добавляется в масла или мазевые основы) упоминается более 3000 лет назад в древнеегипетском папирусе Эберса и аюрведических манускриптах древнеиндийской медицины [63, 78]. Высказывается предположение, что наблюдавшаяся эффективность каламина в терапии дерматозов, сопровождающихся зудом, может быть связана со способностью цинка подавлять дегрануляцию тучных клеток, снижая таким образом выделение гистамина [12, 79].

Сегодня цинк применяется в медицине системно — в виде препаратов цинка сульфата (например, Цинктерал, Цинкит и т. д.) и цинка глюконата для перорального приема. Более широкое применение нашли наружные препараты цинка оксида, сульфата, ацетата, октоата и т. д. как в монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками (пример — лосьон Зинерит, содержащий эритромицин и цинка ацетат; более подробно этот препарат охарактеризован ниже, при обсуждении препаратов цинка в терапии акне).

В составах наружных препаратов вот уже более двух веков широко используется цинка оксид. Данное вещество обладает противовоспалительным, подсушивающим, адсорбирующим, вяжущим и антисептическим свойствами; при этом в отличие от растворимых соединений цинка оксид практически не растворим в воде, в силу чего оказывает гораздо меньшее раздражающее действие [12, 80].



Оксид цинка является важным компонентом десятков традиционных дерматологических прописей; в качестве примеров можно привести такую «классику» дерматологии, как применяющееся для лечения островоспалительных дерматозов цинковое масло и используемую для лечения пиодермий, инфицированных дерматозов, акне и т. д. пасту Лассара [81, 82]:

Rp.: Acidi borici pulverati 1.0—2.0  
Solve in glycerino q.s. et adde:  
Zinci oxydati 50.0—40.0—30.0—20.0  
Olei Helianthi (Olei Persicorum) 50.0—60.0—70.0—80.0  
M.D.S. Наружное («цинковое масло»). Перед употреблением взбалтывать.

Rp.: Acidi salicylici 2.0  
Zinci oxydati  
Amyli tritici ana 25.0  
Vasellini flavi 48.0  
M.f.pasta.  
D.S. Наружное (паста Лассара).

Помимо этого, цинка оксид является действующим веществом и некоторых лекарственных препаратов для наружного применения заводского производства, например крема Деситин для лечения опрелостей. Также данное соединение является популярным неорганическим ингредиентом солнцезащитных средств, так как обладает значительной способностью рассеивать и отражать УФ-лучи в диапазоне длин волн 290—400 нм [83].

Соединения цинка (чаще всего оксид) широко используются в фабричных покрытиях для ран (повязка Унны и иные материалы), например Calaband®, Gelocast®, Varolast®, Trionic® и т. д. [26].

Соли цинка обладают дезодорирующими свойствами — высказано предположение, что это может быть связано с тем, что неприятный запах в области крупных складок появляется вследствие взаимодействия бактерий с секретом апокриновых потовых желез, тогда как цинк оказывает ингибирующее действие на бактериальные экзоферменты [84, 85].

В качестве средства от перхоти применяется большое количество шампуней и иных косметических средств, содержащих пиритион цинка — соединение, известное с 30-х годов XX века благодаря своим антибактериальным и фунгицидным свойствам. Эффективность этих средств при себорейном дерматите (в том числе перхоти) обусловлена воздействием пиритиона цинка на причинный агент — грибы *Malassezia* spp., а также противовоспалительными свойствами [98, 99].

Н.В. В данном обзоре не рассматриваются препараты так называемого активированного пиритиона цинка: после того, как проведенная в США экспертиза выявила в составе средства Skin-Car незаявленный

производителем, испанской компанией Cheminova Internacional S.A., сильный глюкокортикостероидный гормон (клобетазола пропионат), Skin-Car был запрещен к применению в США, Канаде, а затем ЕС и ряде других стран. Подробности этого изложены в источниках [100—103]. Так как при использовании данного средства для лечения псориаза сложно дифференцировать эффекты пиритиона цинка и глюкокортикостероида, его рассмотрение выходит за рамки данной публикации.

Трансдермальная абсорбция соединений цинка при наружном применении в значительной мере зависит от сохранности эпидермального барьера, амфифильности основы, концентрации и физико-химических свойств (растворимость, pH, молекулярная масса, коэффициент распределения) соединений цинка в составе наружных средств [86, 87]. В силу характерной для здоровой кожи кислой среды происходит высвобождение ионов  $Zn^{2+}$ , которые легче абсорбируются и активно связываются с кератином эпидермиса, в силу чего низкие значения pH и повышенная гидратация способствуют чрескожной абсорбции цинка [88, 89]. При использовании кислых соединений цинка, например цинка хлорида с применением окклюзии, отмечалось усиление связывания цинка с кератином эпидермиса [80, 90]. В исследовании М. Agren (1990) [88] продемонстрировано, что при нанесении цинксодержащей окклюзионной адгезивной повязки на здоровую кожу предплечья человека цинк накапливался в роговом слое эпидермиса, а при длительной экспозиции проникал в более глубокие слои; повышенная концентрация цинка в интерстициальной жидкости и дерме отмечалась в течение 48 ч. В целом чрескожная абсорбция цинка находится на низком уровне — так, в исследованиях М. Agren (1991) [91] и А. Gamer и соавт. (2006) [92] ее не удалось продемонстрировать; в то же время абсорбция наблюдалась при использовании крема с оксидом цинка, наносимого на кожу предплечья здоровых добровольцев на 3 ч. [93]. Подтверждением возможности системной чрескожной абсорбции цинка служат эксперименты на крысах, у которых была искусственно индуцирована гипоцинкемия, — наружное применение соединений цинка давало клинический эффект и компенсировало это состояние [94, 95]. При повреждении кожного барьера системная абсорбция цинка значительно возрастает — при использовании пропитанного оксидом цинка раневого покрытия у пациентов с обширными ожогами (5—20% площади поверхности тела) концентрация цинка в крови возрастала [94, 96]. Клинически чрескожная абсорбция цинка представляется не имеющей значения — она не приводит к системным побочным эффектам, в то же время наружное использование препаратов цинка для коррекции цинкдефицитных состояний является нерациональным, поскольку системные препараты дают значительно более выраженный и быстрый эффект.

При приеме внутрь в сверхвысоких дозах цинк может быть токсичен ( $LD = 27$  г цинка в день), однако прием такой дозы представляется маловероятным, поскольку уже в дозе 225—400 мг цинк вызывает рвоту [105]. К немедленным симптомам, наблюдаемым после приема токсической дозы цинка, относятся боль в животе, тошнота и рвота; кроме того, проявлениями могут быть головокружение, анемия и летаргия [4]. При длительном приеме цинка в сверхтерапевтических дозах может наблюдаться недостаточность меди, обусловленная тем, что в энтероцитах имеет место конкурентная абсорбция цинка и меди, опосредованная металлотионеинами [106].

### Применение препаратов цинка для лечения различных кожных заболеваний

На данный момент продемонстрирована эффективность системных и местных препаратов цинка при лечении ряда кожных заболеваний, которые будут более подробно рассмотрены ниже. Информация по применению препаратов цинка в лечении указанных форм кожной патологии систематизирована в табл. 3.

#### Системная недостаточность цинка

Впервые клинические проявления системной недостаточности цинка были описаны А. Prasad и соавт. в 1961 г. [104] — авторы описали ряд клинических случаев в Иране и Египте. Истинное цинкдефицитное состояние чаще всего бывает связано с алиментарными факторами (растительная диета на фоне общего недоедания), а также отмечается у пациентов, находящихся на полностью парентеральном питании, больных серповидно-клеточной анемией, синдромом мальабсорбции, хро-

ническим алкоголизмом, хроническими заболеваниями печени, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и имеющих кишечную фистулу [63, 107, 108]. Клинически недостаточность цинка проявляется гипогонадизмом у мужчин, извращениями вкуса, нарушением сумеречного зрения, анергией, задержкой роста у детей, депрессией, анорексией, диареей [4, 26, 109]. Эти явления сопровождаются кожными симптомами: сухость кожи, экзематозный дерматит, алопеция, язвы ротовой полости и замедленное заживление ран [4, 26, 110]. Все указанные симптомы полностью разрешаются при назначении препаратов цинка внутрь (включая восстановление роста у детей при своевременно начатом лечении). Еще одна категория пациентов, у которых часто наблюдается умеренная недостаточность цинка, — это лица пожилого возраста; очевидно, что в последние десятилетия в развитых странах есть тенденция к увеличению доли этой категории граждан в общей популяции. Дополнительный прием цинка внутрь может привести к существенному снижению заболеваемости инфекционными болезнями у этих пациентов [4].

#### Энтеропатический акродерматит

Энтеропатический акродерматит, известный также как синдром Danbolt — Closs, — генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, впервые описанное N. Danbolt и K. Closs в 1942 г. [111]. В 1973 г. P. Barnes и E. Moynahan [112] обнаружили связь между данным заболеванием и тяжелым дефицитом цинка. Недавно были выявлены мутации гена *SLC39A4*, кодирующего транспортный белок — переносчик цинка (hZIP4), которые влекут за собой нарушение абсорбции цинка из желудочно-кишечного

Таблица 3

Применение препаратов цинка для лечения заболеваний/патологических состояний кожи. Адаптировано на основании [97] (с дополнениями авторов)

Заболевание/патологическое состояние	Путь введения		Механизм действия
	системно	наружно	
Энтеропатический акродерматит	+++	–	Восполнение дефицита цинка
Острая и хроническая недостаточность цинка	+++	–	“_”_”
Acne vulgaris	++	++	Антимикробное, противовоспалительное, противосеборейное
Пеленочный дерматит	–	++	Антимикробное, противовоспалительное, подсушивающее, эпителизирующее
Себорейный дерматит	–	++	Ингибирование роста <i>Malassezia</i> spp., противосеборейное
Андрогенетическая алопеция	–	+	Неизвестно (предполагается ингибирование 5- $\alpha$ -редуктазы)
Устойчивые к терапии вирусные бородавки	++	–	Неизвестно
Острый кожный лейшманиоз	++	++	“_”_”
Хронические кожные язвы	++	+	Эпителизирующее, противовоспалительное, антимикробное

*Примечание.* +++ полное излечение; ++ значительный клинический эффект; + незначительный эффект или недостаточно данных; – без эффекта или не применяется.

тракта (ЖКТ) и приводят к манифестации энтеропатического акродерматита [113].

Клинически заболевание проявляется пониженным содержанием цинка в сыворотке крови, расстройствами ЖКТ, сниженной устойчивостью к инфекциям, нарушением роста, гипогонадизмом, замедленным заживлением ран, алопецией, везикулобуллезным и псориазiformным дерматитом [114, 115] (рис. 2). Наиболее характерна симметричная локализация поражений на коже периоральной и аногенитальной области и конечностей. К гистологическим проявлениям энтеропатического акродерматита относятся дегенеративные изменения кератиноцитов, паракератоз, агрегация хроматина и увеличенное число митозов [116].

Лечение данного заболевания заключается в назначении пероральных препаратов цинка (в форме сульфата или окиси цинка), пациенты получают препараты цинка в течение всей жизни. В отсутствие системной терапии цинком прогноз неблагоприятный — обычно заболевание заканчивается летальным исходом [114, 115, 120].

### Acne vulgaris

И наружные, и системные препараты цинка нашли достаточно широкое применение в лечении угревой болезни. Эффект от его применения обусловлен несколькими механизмами: цинк оказывает антибактериальное действие в отношении ключевого участника патогенеза акне — *Propionibacterium acnes*, в частности, за счет ингибирования ферментов-липаз данного микроорганизма [57, 58]; цинк дает противовоспалительный эффект, механизмы которого подробно изложены выше, в разделе 1; наконец, цинк уменьшает продукцию кожного сала. Ряд авторов [117, 118] связывают последний эффект с продемонстрированным ингибирующим действием цинка на  $5\alpha$ -редуктазу — ключевой фермент для метаболизма андрогенов, конвертирующий тестостерон в его активный метаболит дигидротестостерон. Данный метаболит оказывает мощное стимулирующее действие в отношении функции сальных желез кожи человека.

Впервые взаимосвязь акне vulgaris и дефицита цинка была продемонстрирована G. Michaelsson и J. Fitzherbert [119, 120], которые отметили улучшение течения угревой болезни при назначении пероральных препаратов цинка пациентам, у которых содержание цинка в сыворотке крови было сниженным. После этих наблюдений было проведено несколько рандомизированных двойных слепых исследований, которые продемонстрировали, что системная терапия сульфатом цинка дает хороший клинический эффект при тяжелых формах угревой болезни [121—123] и менее эффективна при легких и среднетяжелых формах [124, 125]. Однако выяснилось, что прием сульфата цинка внутрь в высоких дозах часто сопровождается тошнотой, рвотой и диареей, в связи с чем лечение



Рис. 2. Энтеропатический акродерматит у ребенка. Фотография является собственностью Zein Suliman, Судан; размещено в публичном доступе на сайте: <https://www.dermquest.com>

плохо переносится пациентами, что влечет низкую приверженность лечению [125, 126]. В связи с этим в 1980-х годах был разработан препарат для перорального применения на основе другой соли цинка — цинка глюконата, который обладал большей биодоступностью, лучшей растворимостью и более полной абсорбцией из ЖКТ, что давало возможность применять его в меньших, чем сульфат, дозах и избегать, таким образом, вышеописанных побочных эффектов [127]. Глюконат цинка также продемонстрировал эффективность при воспалительных формах акне [128]. Было проведено несколько клинических исследований, в рамках которых сравнивалась эффективность сульфата или глюконата цинка с антибиотиками группы циклинов (тетрациклин, миноциклин) (табл. 4).

Результаты говорят, что соли цинка обладают либо сопоставимой, либо несколько уступающей по сравнению с данными антибиотиками эффективностью [129—132]. Можно констатировать, что системные препараты цинка являются средствами второй линии при непереносимости антибиотиков-циклинов, в период повышенной солнечной активности (в отличие от циклинов цинк не вызывает фототоксичности или фотосенсибилизации) [133], а также при беременности, когда прием циклинов противопоказан, так как цинк безопасен при использовании во время беременности [134]. Наиболее выраженный эффект системной терапии цинком наблюдается у пациентов со сниженным уровнем цинка в плазме крови, что позволяет рекомендовать оценку данного биохимического параметра пациентам с тяжелым течением угревой болезни.



Таблица 4

Сравнительные исследования эффективности системной терапии угревой болезни препаратами цинка и антибиотиками — циклинами [4]

Источник литературы	Терапия	Длительность лечения	Результаты
G. Michaelsson и соавт., 1977 [129]	Сульфат цинка 600 мг/сут. либо окситетрациклин	3 мес.	Равная эффективность цинка сульфата и окситетрациклина
J. Revuz и соавт., 1990 [130]	Глюконат цинка 200 мг/сут. либо миноциклин 100 мг/сут.	3 мес.	Равная эффективность цинка глюконата и миноциклина
W. Cunliffe и соавт., 1979 [131]	Комплекс сульфата/цитрата цинка 3 раза в день либо тетрациклин 250 мг 2 раза в день	3 мес.	Тетрациклин превосходит цинковый комплекс
B. Dreno и соавт., 2001 [132]	Глюконат цинка 30 мг Zn <sup>2+</sup> в сутки либо миноциклин 100 мг в сутки	3 мес.	Миноциклин превосходит цинка глюконат

Местное применение сульфата цинка для лечения акне оказалось неэффективным и при этом вызывало значительное раздражение кожи [135].

Еще один наружный препарат цинка — цинка гиалуронат (Куриозин), изначально создавался как эпителизирующее средство для ускорения заживления ран [136], однако предпринимались попытки его применения при угревой болезни. Убедительных свидетельств эффективности данного препарата при акне не имеется.

Значительно больший интерес представляет эритроцин-цинковый комплекс для наружного применения (препарат Зинерит). Данный препарат выпускается в форме раствора для наружного применения и содержит 4% эритромицина, 1,2% цинка ацетата, а также этанол как растворитель и диизопропиловый себакат в качестве агента, уменьшающего раздражение и сухость, которые потенциально могут быть вызваны спиртом [137]. Зинерит имеет удобный аппликатор, облегчающий его самостоятельное использование пациентами, отличается хорошими органолептическими свойствами (бесцветен, не имеет запаха), может наноситься под макияж, не требует защиты от инсоляции.

В отношении данного препарата, с учетом тенденции к росту резистентности *P. acnes* к антибиотикам (данная проблема подробно рассмотрена в обзоре литературы [150]), принципиально важным представляется свойство цинка предотвращать развитие бактериальной резистентности к эритромицину, продемонстрированное в ряде исследований. Так, в исследовании B. Dreno и соавт., 2005 [138] установлено, что исходно резистентные к эритромицину штаммы *P. acnes* (МИК  $\geq 1024$  мкг/мл) восстанавливали чувствительность к данному антибиотику при внесении в среду цинка глюконата в возрастающей концентрации (7,5, 15 и 30 мг/л), при этом при максимальной из указанных концентраций чувствительность к эритромицину полностью восстанавливалась. В исследовании R. Vojaг и соавт. [57] также было продемон-

стрировано, что цинка ацетат *in vitro* ингибирует рост резистентных к эритромицину штаммов, хотя *in vivo* различий по способности предотвращать развитие бактериальной резистентности между 4% эритромицином и комбинацией 4% эритромицина и цинка ацетата продемонстрировать не удалось. Это, по мнению авторов, связано с тем, что в силу особенностей фармакокинетики концентрация эритромицина в сальноволосном фолликуле значительно превышала МИК для *P. acnes*. В другом исследовании, проведенном K. Holland и соавт. [139], было показано, что при внесении в среду с колониями чувствительных (МИК эритромицина 60 нг/мл) и резистентных (МИК эритромицина >500 мкг/мл) к эритромицину штаммов *P. acnes* эритромицина в концентрации, превышающей МИК для чувствительных к данному антибиотику бактерий, рост чувствительных штаммов ингибировался, тогда как резистентные продолжали расти; при этом последующее внесение в среду цинка в концентрации 96 нг/мл замедляло рост резистентных к эритромицину штаммов, а в концентрации 300 мкг/мл — практически полностью его ингибировало (рис. 3).

Еще одно преимущество комбинации эритромицина и цинка ацетата — пролонгирование местного действия эритромицина за счет его более длительного нахождения на поверхности кожи и уменьшение его системной абсорбции, что было продемонстрировано в исследовании [140].

Кроме того, продемонстрировано влияние терапии Зинеритом на продукцию кожного сала и его биохимический состав. Так, в двойном слепом исследовании J. Strauss и соавт. [141] было продемонстрировано, что при терапии данным препаратом через 4 нед. содержание свободных жирных кислот в кожном сале уменьшалось на 69% на фоне значительного повышения содержания триглицеридов, что отражает ингибирующее действие препарата на липазы, продуцируемые *P. acnes*. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном C. Piéard-Franchimont и соавт. на группе здоровых добровольцев [142], было

показано, что на фоне терапии Зинеритом в течение 12 нед. продукция кожного сала снижается приблизительно на 20%.

В ряде клинических исследований доказана высокая клиническая эффективность препарата Зинерит. Так, в рандомизированном исследовании L. Schachner и соавт. [143], проведенном с участием 103 пациентов, продемонстрирована значительно большая эффективность Зинерита по сравнению с 1% гелем клиндамицина фосфата. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании [144] показано превосходство Зинерита в сравнении с 2% лосьоном эритромицина. В простом слепом исследовании A. Chu и соавт. [145] (72 пациента) Зинерит уступил по эффективности гелю, содержащему 5% бензоилпероксида (БПО) и 3% эритромицина. В рандомизированном простом слепом исследовании, проведенном A. Langner и соавт. [146] (148 пациентов), сравнивалась эффективность Зинерита и геля, содержащего 5% БПО и 1% клиндамицина фосфата (Duac). Хотя при использовании геля клинический эффект развивался несколько раньше, итоговая эффективность не имела значимых различий. При сравнении с системной антибактериальной терапией Зинерит также продемонстрировал равную или превосходящую клиническую эффективность. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном C. Feucht и соавт. [147] с вовлечением 149 пациентов, была показана равная эффективность Зинерита и системной терапии тетрациклином в суточной дозе 500 мг. В другом многоцентровом простом слепом исследовании,



Таблица 5

Сравнительные исследования эффективности терапии акне комплексом 4% эритромицина и 1,2% цинка ацетата (Зинерит) с другими наружными и системными антибактериальными препаратами

Источник литературы	Терапия	Длительность	Результаты по завершении терапии
Сравнение с наружными препаратами			
L. Schachner и соавт., 1990 [143]	Зинерит либо 1% гель клиндамицина фосфата; n = 103	12 нед.	Зинерит > гель клиндамицина
L. Habbema и соавт., 1989 [144]	Зинерит либо 2% лосьон эритромицина; n = 102	12 нед.	Зинерит > лосьон эритромицина
A. Chu и соавт., 1997 [145]	Зинерит либо гель 5% БПО + 3% эритромицина; n = 72	10 нед.	Зинерит < гель БПО + эритромицина
A. Langner и соавт. 2007 [146]	Зинерит либо гель 5% БПО + 1% клиндамицина фосфата; n = 148	12 нед.	Зинерит = гель БПО + клиндамицина
Сравнение с системными препаратами			
C. Feucht и соавт. 1980 [147]	Зинерит либо тетрациклин 250 мг 2 раза в день; n = 149	10 нед.	Зинерит = тетрациклин
J. Stainforth и соавт. 1993 [148]	Зинерит либо миноциклин 50 мг 2 раза в день; n = 105	12 нед.	Зинерит > миноциклин

Примечание. > превосходящая эффективность; < уступающая эффективность; = равная эффективность.

проведенном J. Stainforth и соавт. [148] с охватом 105 пациентов, была продемонстрирована более высокая эффективность Зинерита в сравнении с пероральной терапией миноциклином в суточной дозе 100 мг. Сравнительные исследования по Зинериту систематизированы в табл. 5.

Указанные свойства препарата Зинерит в сочетании с удобством его применения привели к тому, что, по сведениям розничных аптечных продаж IMS, в последние годы данный препарат является одним из популярных противогрибковых средств в Российской Федерации [149].

### Пеленочный дерматит

При пеленочном дерматите широко используются кремы и мази, содержащие оксид цинка (ZnO). Хотя принято считать, что клинический эффект этих наружных средств обусловлен их барьерными свойствами, позволяющими предохранить кожу ребенка от контакта с мочой и калом (один из ключевых элементов патогенеза данного заболевания — разложение мочевины содержащимися в кале ферментами-уреазами с выделением аммиака, который нарушает эпидермальный барьер и раздражает кожу [151]), есть основания полагать, что ZnO обладает также специфической биологической активностью. В частности, было продемонстрировано, что новорожденные и дети грудного возраста, у которых снижено содержание цинка в волосах (что отражает недостаточное алиментарное потребление цинка), более подвержены пеленочному дерматиту [152]. Очевидно, что эффект наружного лечения пеленочного дерматита препаратами цинка может быть обусловлен иными, помимо барьерного, механизмами — противовоспалительным, антимикробным, заживляющим [12]. Клиническая эффективность наружного применения препарата цинка была, в частности, продемонстрирована в исследовании S. Baldwin и соавт. [153]. В то же время в исследовании A. Arad и соавт. [154], в рамках которого в трех группах пациентов ( $n = 54$ ) с пеленочным дерматитом сравнивалась эффективность 2% водного раствора эозина, цинковой пасты и топического глюкокортикостероида (клобетазона бутирата 0,05%), было продемонстрировано превосходство эозина по сравнению с цинковой пастой и стероидом.

### Себорейный дерматит

Для лечения себорейного дерматита, в том числе его проявления — сухой себореи, традиционно применяются наружные средства, содержащие пиритион цинка (в частности, шампуни). Пиритион является ионофором, который предположительно облегчает локальную абсорбцию цинка. Изначально считалось, что эффект пиритиона цинка связан с ингибирующим действием в отношении пролиферации кератиноцитов [155], однако в последующих исследованиях *in vivo* это

не удалось подтвердить [156]. В настоящее время считается, что действие пиритиона цинка при себорейном дерматите связано с прямым ингибирующим влиянием на жизнедеятельность грибов *Malassezia* spp., являющихся причинным агентом данного заболевания [98, 157]. Клиническая эффективность пиритиона цинка в лечении себорейного дерматита была продемонстрирована в ряде клинических исследований [98, 158]. В то же время в рамках многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования клинической эффективности 2% шампуня кетоконазола и 1% шампуня пиритиона цинка при тяжелых формах себорейного дерматита шампунь с кетоконазолом показал лучшие результаты [159].

### Кожный лейшманиоз (болезнь Боровского)

Несколько независимых групп исследователей изучали эффективность перорального либо интраочагового инъекционного применения сульфата цинка при лечении кожного лейшманиоза [160—163]. Прием сульфата цинка внутрь в дозе 10 мг/кг в день, разделенной на три приема, приводил к достаточно эффективной эрадикации лейшманий, при этом данный эффект сопровождался повышением содержания цинка в сыворотке крови [160]. При сравнении эффективности различных доз (2,5, 5 и 10 мг/кг в день) сульфата цинка отмечалась тенденция к большей эффективности дозы 10 мг/кг, однако различия не достигли порога статистической значимости [160]. Внутриочаговое применение сульфата цинка при кожном лейшманиозе также оказалось эффективным. Так, в проведенном F. Iraj и соавт. [162] двойном слепом исследовании 35 пациентов получали интраочаговые инъекции меглумина антимионата и 31 — интраочаговые инъекции сульфата цинка. При применении сульфата цинка отмечался более высокий показатель излечения — 84% по сравнению с 60% при использовании меглумина антимионата. Данные различия были достоверны на 2-й и 4-й неделях лечения ( $p < 0,01$ ), однако не достигали порога статистической значимости через 6 нед. ( $p > 0,05$ ). В целом можно констатировать, что интраочаговое введение препаратов цинка эффективно при лечении кожного лейшманиоза, однако на сегодня нет убедительных доказательств его превосходства по сравнению с конвенциональной терапией (меглумина антимионат) [162, 163].

### Устойчивые к терапии вирусные бородавки

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования F. Al-Gurairi и соавт. [164] применяли сульфат цинка перорально для лечения устойчивых к терапии вирусных бородавок и добились клинического излечения более чем в 80% случаев. В более позднем исследовании, проведенном A. Sadigha [165], лечение сульфатом цинка получили 13 пациентов, которые принимали препарат внутрь в

дозе 10 мг/кг в сутки (максимально — до 600 мг в сутки) в течение 1 или 2 мес. В первый месяц лечения показатель клинического ответа составил 54%, через 2 мес. — 76,9%. При этом наблюдалась корреляция эффективности терапии и содержания цинка в сыворотке крови: до начала лечения средняя концентрация цинка в сыворотке составила  $53,3 \pm 9,7$  мкг/дл, тогда как через месяц лечения у тех пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на лечение, данный показатель составил  $181,5 \pm 22,1$  мкг/дл, а у тех, у кого лечение было неэффективным, —  $69,8 \pm 10,3$  мкг/дл. Через 2 мес. ответ на лечение был достигнут у части пациентов, у которых его не наблюдалось в первый месяц терапии, что сопровождалось повышением концентрации цинка в сыворотке до  $201,3 \pm 22,0$  мкг/дл. Полученные результаты позволяют говорить о дозозависимом клиническом ответе при использовании цинка для лечения устойчивых к терапии вирусных бородавок. В другом исследовании K. Sharquie и соавт. [166] назначали пациентам 10% раствор сульфата цинка 3 раза в день в течение 4 нед. и добились полного излечения более чем у 80% пациентов с плоскими бородавками (при этом рецидивов не отмечалось в течение 2—6 мес.); в то же время у пациентов с обычными бородавками лечение было эффективным лишь в 11% случаев. В схожем рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании [167], в котором приняли участие 44 пациента, сравнивалась эффективность 20% мази оксида цинка и мази, содержащей 15% салициловой и 15% молочной кислоты. Оба препарата применялись дважды в день до полного излечения, но не более 3 мес. В группе, которая получала лечение мазью с оксидом цинка, полное излечение было достигнуто в 50% случаев, эффект отсутствовал у 19% пациентов; аналогичные показатели в группе, которая получала лечение мазью с салициловой и молочной кислотами, составили 42 и 26% соответственно.

Авторы описанных исследований высказывают предположение, что эффект от применения цинка при лечении вирусных бородавок связан с не до конца изученной модуляцией показателей иммунного ответа. В то же время при лечении плоских бородавок широко применяется суггестивная терапия и известен значительный плацебо-эффект, что также могло сыграть роль в данном случае.

### **Хронические кожные язвы**

Было продемонстрировано, что содержание цинка в сыворотке крови и в коже пациентов с хроническими кожными язвами снижено [168]. Кроме того, Z. Askergran и соавт. [169] установили, что распределение цинка в коже пациентов с варикозными язвами нарушено. Применение наружных препаратов оксида цинка оказалось эффективным при лечении артериальных и венозных язв голени [170, 171],

пролежневых язв [172] и некротических язв при диабетической стопе [173]. Наиболее выраженным оказался терапевтический эффект применения цинка оксида или сульфата у тех пациентов с язвами голени, у которых отмечался дефицит цинка [174]. Применение оксида цинка оказалось более эффективным, чем сульфата, при этом сульфат цинка обладает способностью вызывать значительное раздражение кожи [97]. Системное применение цинка при лечении кожных язв дает неоднозначные результаты, но может оказаться полезным у пациентов с дефицитом цинка [175].

Предполагается, что терапевтический эффект цинка при лечении хронических кожных язв связан с его эпителизирующим, противовоспалительным и антимикробным действием [174].

### **Заболевания волосистой части головы**

*Андрогенетическая алопеция.* Применение пиритиона цинка при андрогенетической алопеции приводит к умеренному, но устойчивому усилению роста волос, что было продемонстрировано в исследовании R. Berger и соавт. [176]. Данное рандомизированное простое слепое исследование имело продолжительность 6 мес. и включало 200 пациентов, которые были разделены на группы, получавшие лечение 1% шампунем пиритиона цинка, 5% миноксидилом в форме раствора для наружного применения, шампунем-плацебо или комбинацией пиритиона цинка и миноксидила. В группах, получавших шампунь пиритиона цинка, раствор миноксидила или комбинированную терапию, наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение числа волос по сравнению с группой, получавшей плацебо. При этом эффективность пиритиона цинка уступала эффективности миноксидила более чем на 50%. Усиления эффекта при комбинированной терапии отмечено не было, что указывает на общий механизм действия пиритиона цинка и миноксидила.

*Гнездная алопеция и телогеновая (диффузная) алопеция.* Вопреки расхожему мнению взаимосвязь системного дефицита цинка и гнездной алопеции отсутствует, что отражено в исследовании R. Ead [177], в рамках которого не удалось продемонстрировать эффективность перорального применения сульфата цинка для лечения данного заболевания. В отношении телогеновой алопеции, которую также традиционно связывали с дефицитом цинка, было проведено изучение концентрации цинка в сыворотке крови пациентов женского пола и эффективности приема цинка внутрь [178]. Сниженное содержание цинка в сыворотке было отмечено только у 7% пациенток и легко корректировалось за счет алиментарных факторов, что, однако, не приводило к клиническому улучшению. Таким образом, телогеновая алопеция также, по всей видимости, не связана с дефицитом цинка.

### Иные формы кожной патологии, при которых описано применение препаратов цинка

**Болезнь Бехчета.** R. Najim и соавт. [179] наблюдали 76 пациентов, страдающих болезнью Бехчета, и обнаружили у них повышение содержания малональдегида и меди в сыворотке крови на фоне снижения содержания глутатиона и цинка ( $p < 0,05$ ). Кроме того, была установлена отчетливая обратная зависимость содержания цинка и тяжести течения заболевания ( $p < 0,01$ ). Этой же исследовательской группой было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [180], в рамках которого страдающие болезнью Бехчета пациенты ( $n = 30$ ) получали сульфат цинка внутрь в дозе 100 мг 3 раза в день либо плацебо. При использовании сульфата цинка была отмечена статистически значимо большая клиническая эффективность в сравнении с плацебо. Помимо этого, установлено, что содержание цинка в сыворотке крови пациентов с болезнью Бехчета достоверно ниже, чем в контрольной группе здоровых лиц. Авторы связывают наблюдаемый эффект сульфата цинка при лечении болезни Бехчета с его антиоксидантным и иммуномодулирующим действием.

**Розацеа.** K. Sharquie и соавт. [181] проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в рамках которого пациенты с розацеа ( $n = 25$ ) получили сульфат цинка внутрь в дозе 100 мг 3 раза в день. Через месяц лечения было отмечено статистически значимое улучшение, на основании чего авторы заключили, что цинк может иметь терапевтический и профилактический потенциал при лечении розацеа. Механизм действия цинка при розацеа неясен; предполагается, что он может быть опосредован противовоспалительным, антиоксидантным и противомикробным эффектом.

**Гидраденит.** Под наблюдением A. Brocard и соавт. [182] находились 22 пациента, страдавших гидраденитом I—II степени тяжести по классификации Hurley. Все они получили лечение глюконатом цинка, применявшимся перорально в суточной дозе 90 мг в течение 4 мес. Ответ на лечение наблюдался у всех пациентов, при этом у 8 была достигнута полная ремиссия, а у 14 — частичная; кроме того, рецидивы заболевания прекращались при повышении дозы цинка. Авторы заключили, что терапия цинка глюконатом приводит не к излечению, а к подавлению патологического процесса.

**Фолликулит декальвирующий.** Данное заболевание является стафилодермией волосистой части головы, приводящей к рубцовым изменениям и, как следствие, алопеции; лечение традиционно заключается в применении антибиотиков и в тяжелых случаях — глюкокортикостероидов [183]. Под наблюдением D. Abeck и соавт. [183] находились три пациента с данным заболеванием, которым была назначена комбинированная терапия, включавшая фузидовую кислоту в форме та-

блеток (1000 мг в сутки в течение 3 нед.) и 1,5% крема в течение 2 нед., а также цинка сульфат в суточной дозе 400 мг в течение 6 мес. Через год у 2 пациентов не было никаких проявлений заболевания, еще у одного произошел рецидив через 2 мес. после прекращения терапии цинком. Авторы связывают наблюдавшийся эффект с противовоспалительным действием цинка.

**Некротическая акральная эритема (НАЭ).** Относится к группе заболеваний, известных как некротические эритемы, и является кожным проявлением инфекции, вызванной вирусом гепатита С; основными проявлениями НАЭ служат некротическая мигрирующая эритема, энтеропатический акродерматит, пеллагра и дефицит незаменимых жирных кислот [184, 188]. Под наблюдением A. Nofal и соавт. [184] находились 5 пациентов с НАЭ, у двух из которых отмечалось сниженное содержание цинка и альбумина в сыворотке крови. У всех пациентов отмечалось улучшение при приеме внутрь сульфата цинка, тогда как прием аминокислот не дал результата. Под наблюдением F. de Carvalho и соавт. [185] находился бразильский пациент, у которого НАЭ была ассоциирована со сниженной концентрацией цинка в сыворотке. Назначение данному пациенту сульфата цинка внутрь в дозе 210 мг 2 раза в день привело к полному разрешению симптомов в течение 7 нед. V. Khanna и соавт. [186] и M. Abdallah и соавт. [187] описали клинические случаи больных гепатитом С пациентов с НАЭ, у которых, несмотря на нормальное содержание цинка в сыворотке, оказалась эффективной терапия цинком в пероральной дозе 220 мг в сутки. В описанном V. Khanna и соавт. [186] случае наряду с терапией цинком также проводилась терапия интерфероном альфа-2b, вводимым инъекционно.

Высказан ряд предположений, каким образом цинк может играть роль в развитии НАЭ, несмотря на его нормальное содержание в сыворотке. Так, A. Geria и соавт. [188] выдвинули гипотезу, что, поскольку альбумин является основным переносчиком цинка и незаменимых жирных кислот, сниженное содержание альбумина в сыворотке может приводить к транзиторному дефициту данных факторов; последний, в свою очередь, может играть патогенетическую роль в развитии НАЭ. Кроме того, снижение содержания цинка в сыворотке крови является поздним маркером дефицита цинка, и кожные проявления данного дефицита могут развиваться раньше, чем произойдет снижение содержания цинка в сыворотке.

**Мелазма.** I. Volansa и соавт. [189] полагают, что пациентам с мелазмой для защиты от солнца предпочтительно использовать солнцезащитные средства, содержащие не химические, а физические фотопротекторы — диоксид титана и/или оксид цинка, так как последние обеспечивают защиту от УФ-лучей в более широком диапазоне. K. Sharquie и соавт. [190] проведено исследование 10% раствора сульфата цинка, ко-



торый применялся для лечения пациентов с мелазмой ( $n = 28$ ) наружно 2 раза в день в течение 2 мес.; данная терапия привела к статистически значимому улучшению. Авторы связывают наблюдавшийся эффект с отшелушивающим, антиоксидантным и фотопротективным действием раствора сульфата цинка.

### Заключение

Цинк, являющийся важнейшим с точки зрения гомеостаза человеческого организма микроэлементом, играет крайне важную роль в физиологии кожи и ее придатков. Дефицит цинка и нарушения его метаболизма являются патогенетическим звеном ряда кожных болезней.

Системные и местные препараты цинка широко применяются в дерматологии; цинк обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антимикробным, иммуномодулирующим и себосупрессивным свойствами. Традиционно препараты цинка применяются для лечения акне (так, системные препа-

раты цинка являются терапией второй линии, лишь незначительно уступающей системным антибиотикам, а наружный комбинированный препарат цинка ацетата и эритромицина (лосьон Зинерит) является эффективным и самым широко применяемым средством лечения угревой болезни в РФ), а также пеленочного и себорейного дерматита. Однако перечень кожных болезней, при которых терапия препаратами цинка может дать клинический эффект, значительно шире, и ряд потенциальных показаний охарактеризован в данном обзоре.

Следует отметить, что в ряде случаев наиболее выраженный эффект от лечения препаратами цинка наблюдается у тех пациентов, у которых содержание цинка в сыворотке крови и/или в коже и ее придатках снижено. Это обстоятельство позволяет рекомендовать включение данного параметра в биохимический анализ крови пациентов, у которых имеются основания подозревать дефицит этого микроэлемента. ■

### Литература

- Vokresenskiy P.A., Kaverina A.A., Parmenov K.Ya et al. Directory on chemistry. M.: «Education», 1978. [Воскресенский П.А., Каверина А.А., Парменов К.Я. и др. Справочник по химии. Изд. 4-е, перераб. М.: Просвещение, 1978; 287.]
- Raulin J. Etudes cliniques sur la végétation. Ann Sci Nat Bot Biol Veg 1869; 11: 93.
- Zelenin K.N. Chemistry: the textbook for medical universities. SPb.: Special Literature, 1997. [Зеленин К.Н. Химия: учебник для медицинских вузов. СПб: Специальная литература, 1997; 688.]
- Brocard A., Dreno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 1146—1152.
- U.S. National Library of Medicine. Toxnet database. [WWW document] 2010. URL <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Coleman J. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. Annu Rev Biochem 1992; 61: 897—946.
- Prasad A.S. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. J Trace Elem Med 2012; 26(2—3): 66—9.
- Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. Q Rev Biophys. 2010; 43(1): 1—21.
- Hernick M., Fierke C. Zinc hydrolases: the mechanisms of zinc-dependent deacetylases. Arch Biochem Biophys 2005; 433: 71—84.
- Berg J.M., Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. Science 1996; 271: 1081—5.
- Sternlicht M., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. Annu Rev Cell Dev Biol 2001; 17: 463—516.
- Schwartz J.R., Marsh R.G., Draelos Z.D. Zinc and Skin Health: Overview of Physiology and Pharmacology. Dermatol Surg 2005; 31: 837—847.
- Kazimierzczak W., Maslinski C. The mechanism of the inhibitory action of zinc on histamine release from mast cells by compound 48/80. Agents Actions 1974; 3/4: 203—4.
- Hogberg B., Uvnas B. Further observations on the disruption of rat mesentery mast cells caused by compound 48/80, antigen-antibody reaction, lecithinase A and decylamine. Acta Physiol Scand 1960; 48: 133—45.
- Marone G., Columo A., De Paulis R. et al. Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human basophils and lung mast cells. Agents Actions 1986; 18: 103—6.
- Chvapil M. Effect of zinc on cells and biomembranes. Med Clin North Am 1976; 60: 799—812.
- Karl L., Chvapil M., Zukoski C. Effect of zinc on the viability and phagocytic capacity of peritoneal macrophages. Proc Soc Exp Biol Med 1973; 142: 1123—7.
- Wirth J., Fraker P., Kierszenbaum F. Zinc requirement for macrophage function: effect of zinc deficiency on uptake and killing of a protozoan parasite. Immunology 1989; 68: 114—9.
- Salvin S., Harecker B.L., Pan L.X. et al. The effect of dietary zinc and prothymosin alpha on cellular immune responses of RF-J mice. Clin Immunol Immunopathol 1987; 43: 281—8.
- Singh K., Zaldi S.I., Raisuddin S. et al. Effect of zinc on immune functions and host resistance against infection and tumor challenge. Immunopharmacol Immunotoxicol 1992; 14: 813—40.
- Weston W., Huff J.C., Humbert J.R. et al. Zinc correction of defective chemotaxis in acrodermatitis enteropathica. Arch Dermatol 1977; 113: 422—5.
- Briggs W.A., Pederson M.M., Manajan S.K. et al. Lymphocyte and granulocyte function in zinc-treated and zinc-deficient hemodialysis patients. Kidney Int 1982; 21: 827—32.
- Fernandes G., Nair M., Onoe K. et al. Impairment of cell-mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1979; 76: 457—61.
- Allen J., Perri R.T., McClain C.J. et al. Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. J Lab Clin Med 1983; 102: 577—89.
- Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res 2006; 69: 562—73.
- Lansdown A.B., Mirastschijski U., Stubbs N. et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. Wound Repair Regen 2007; 15(1): 2—16.
- Gomis-Ruth F.X. Structural aspects of the metzincin clan of metalloendopeptidases. Mol Biotechnol 2003; 24: 157—202.
- Springman E.B., Nagase H., Birkedal-Hansen H., Van Wart H.E. Zinc content and function in human fibroblast collagenase. Biochemistry 1995; 34: 15713—20.
- Prasad A.S., Meftah S., Abdallah J. et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. J Clin Invest 1988; 82: 1202—10.
- Moulder K., Steward M.W. Experimental zinc deficiency: effects on cellular responses and the affinity of humoral antibody. Clin Exp Immunol 1989; 77: 269—74.
- Cunningham-Rundles C., Cunningham-Rundles S., Iwata T. et al. Zinc deficiency, depressed thymic hormones, and T lymphocyte dysfunction in patients with hypogammaglobulinemia. Clin Immunol Immunopathol 1981; 21: 387—96.
- Cook-Mills J.M., Fraker P.J. Functional capacity of the residual lymphocytes in zinc deficient mice. Br J Nutr 1993; 69: 835—48.
- Salas M., Kirchner H. Induction of interferon-gamma in human leukocyte cultures stimulated by Zn<sup>2+</sup>. Clin Immunol Immunopathol 1987; 45: 139—42.
- Salgueiro M., Zubillaga M., Lysionek A et al. Zinc status and immune system relationship: a review. Biol Trace Elem Res 2000; 76: 193—205.
- Bao B., Prasad A.S., Beck FWJ, Bao G.W., Singh T., Ali S. et al. Intracellular free zinc up-regulates IFN- $\gamma$  and T-bet essential for Th1 differentiation in Con-A stimulated HUT-78 cells. Biosci Biotechnol Res Commun 2011; 407: 703—7.

36. Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A. et al. Zinc salts inhibit *in vitro* Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17(6): 492—6.
37. Weller R. Nitric oxide—a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 665—72.
38. Yamaoka J., Kume T., Akaike A., Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2000; 23(1): 27—35.
39. Abou-Mohamed G., Papapetropoulos A., Catravas J.D. et al. Zn<sup>2+</sup> inhibits nitric oxide formation in response to lipopolysaccharides: implications in its anti-inflammatory activity. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 265—72.
40. Guénihe A., Viac J., Lizard G. et al. Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 19—23.
41. Bray T.M., Bettger W.J. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 281—91.
42. Rostan E., DeBuus H.V., Madey D.L. et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606—11.
43. Record I.R., Janmes M., Dreosti I.E. Protection by zinc against UVA and UVB-induced cellular and genomic damage *in vivo* and *in vitro*. *Biol Trace Elem Res* 1996; 53: 19—25.
44. Richard M.J., Guiraud P., Leccia M.T. et al. Effect of zinc supplementation on resistance of cultured human skin fibroblasts toward oxidant stress. *Biol Trace Elem Res* 1993; 37: 187—99.
45. Carraro C., Pathak M. Characterization of superoxide dismutase from mammalian skin epidermis. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 31—6.
46. Abel J., de Reuter N. Inhibition of hydroxyl radical-generated DNA degradation by metallothionein. *Toxicol Lett* 1989; 47: 191—6.
47. Soo C., Shaw W.W., Zhang X., Longaker M.T. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 638—47.
48. Ravanti L., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in wound repair (review). *Int J Mol Med* 2000; 6: 391—407.
49. Alpaslan G., Nakajima T., Takano Y. Extracellular alkaline phosphatase activity as a possible marker for wound healing: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 56—62.
50. Tenaud I., Leroy S., Chebassier N., Dreno B. Zinc, copper and manganese enhanced keratinocyte migration through a functional modulation of keratinocyte integrins. *Exp Dermatol* 2000; 9: 407—16.
51. Iwata M., Takebayashi T., Ohta H., Alcalde R.E. et al. Zinc accumulation and metallothionein gene expression in the proliferating epidermis during wound healing in mouse skin. *Histochem Cell Biol* 1999; 112: 283—90.
52. Lansdown ABG, Sampson B., Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. *J Anat* 1999; 195 (Part 3): 375—86.
53. Savlov E.D., Strain W.H., Huegin F. Radiozinc studies in experimental wound healing. *J Surg Res* 1962; 2: 209—12.
54. Mirastschijski U., Haakma C.J., Tomasek J.J., Agren M.S. Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Exp Cell Res* 2004; 299: 465—75.
55. Soderberg T., Agren M., Tengrup I., Hallmans G., Banck G. The effects of an occlusive zinc medicated dressing on the bacterial flora in excised wounds in the rat. *Infection* 1989; 17: 81—5.
56. Fox C.L. Jr, Rao T.N., Azmeth R. et al. Comparative evaluation of zinc sulfadiazine and silver sulfadiazine in burn wound infection. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11: 112—7.
57. Bojar R., Eady E., Jones C. et al. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994; 130: 329—36.
58. Rebello T., Atherton D., Holden C. The effect of oral zinc administration on sebum free fatty acids in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 305—10.
59. Scrimshaw N.S., Young V.R. The requirements of human nutrition. *Sci Am* 1976; 235: 50—64.
60. Fox SMR. The status of zinc in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1970; 12: 208—26.
61. Osis D., Kramer L., Wiatrowski E., Spencer H. Dietary zinc intake in man. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 582—8.
62. Murphy E., Willis B., Watt B. Provisional tables on the zinc content of foods. *J Am Diet Assoc* 1975; 66: 345—55.
63. Prasad A.S. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93—9.
64. King J.C., Shames D.M., Woodhouse L.R. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130: 1360S—6S.
65. Krebs N.E., Hambidge K.M. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals* 2001; 14: 397—412.
66. Sandstrom B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl. 1): S17—9.
67. Wastney M.E., Aamodt R.L., Rumble W.F., Henkin R.I. Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol* 1986; 251: R398—408.
68. Vallee B.L., Falchuk K.H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79—118.
69. Chimienti F., Auoufen M., Favier A., Seve M. Zinc homeostasis-regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 323—38.
70. Michaelsson G., Ljunghall K., Danielson B.G. Zinc in epidermis and dermis in healthy subjects. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 295—9.
71. Molokhia M.M., Portnoy B. Neutron activation analysis of trace elements in skin. 3. Zinc in normal skin. *Br J Dermatol* 1969; 81: 759—62.
72. Lansdown ABG. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 271—85.
73. Forslind B., Lindberg M., Roomans G.M., Pallon J., Werner-Linde Y. Aspects on the physiology of human skin: studies using particle probe analysis. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 373—86.
74. Heng M.K., Song M.K., Heng M.C. Reciprocity between tissue calmodulin and cAMP levels: modulation by excess zinc. *Br J Dermatol* 1993; 129: 280—5.
75. Lengyel I., Fieuw-Makaroff S., Hall A.L. et al. Modulation of the phosphorylation and activity of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II by zinc. *J Neurochem* 2000; 75: 594—605.
76. Henkin R.I., Schechter P.J., Friedewald W.T. et al. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 1976; 272: 285—99.
77. Gallo R.L., Dorschner R.A., Takashima S., et al. Endothelial cell surface alkaline phosphatase activity is induced by IL-6 released during wound repair. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 597—603.
78. Jones P.W., Williams D.R. The use and role of zinc and its compounds in wound healing. *Met Ions Biol Syst* 2004; 41: 139—83.
79. Kury S., Dreno B., Bezieau S., Giraudet S. et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31: 239—40.
80. Lansdown ABG. Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. *Food Chem Toxicol* 1991; 29: 57—64.
81. Rosentul M.A., Розентул М.А. General therapy of skin diseases. М., 1952. [Общая терапия кожных болезней. М., 1952; 376.]
82. Krasnoselskikh T.V., Moshkalova I.A., Mikheev U.N. Basics topical treatment of skin diseases. Vasculitis of the skin. / Editor Ye.V. Sokolovsky. SPb: SOTIS. 1999. [Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи. Под ред. Е.В. Соколовского. СПб: Сотис, 1999; 189.]
83. Sambandan D.R., Ratner D. Sunscreens: An overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 748—58.
84. Scribner M.D. Zinc sulfate and axillary perspiration odor. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1302.
85. Chairig A., Froebe C., Simone A. et al. Inhibitor of odor-producing axillary bacterial exoenzymes. *J Soc Cosmet Chem* 1991; 42: 133—45.
86. Hostynek J.J. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 327—45.
87. Pirot F., Millet J., Kalia Y.N., Humbert P. *In vitro* study of percutaneous absorption, cutaneous bioavailability and bioequivalence of zinc and copper from five topical formulations. *Skin Pharmacol* 1996; 9: 259—69.
88. Agren M.S. Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica* 1990; 180: 36—9.
89. Grasso P., Lansdown ABG. Methods of measuring and factors affecting percutaneous absorption. *Int J Cosmet Sci* 1972; 23: 481—521.
90. Scott A. The behaviour of radioactive mercury and zinc after application to normal and abnormal skin. *Br J Dermatol* 1959; 71: 181—9.
91. Agren M.S. Influence of two vehicles for zinc oxide on zinc absorption through intact skin and wounds. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 153—6.
92. Gamer A.O., Leibold E., van Ravenswaay B. The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro* 2006; 20: 301—7.
93. Gorodetsky R., Andriessen A., Polyansky I., Vexler A. Measurement of breast skin viscoelasticity and a pilot study on the potential radioprotective effect of a zinc-based cream. *J Wound Care* 1999; 8: 514—8.
94. Hallmans G. Absorption of topically applied zinc and changes in zinc metabolism during wound healing. An experimental and clinical investigation. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1978; 58: 1—36.
95. Keen C.L., Hurley L.S. Zinc absorption through skin: correction of zinc deficiency in the rat. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 528—30.
96. Gang R.K. Adhesive zinc tape in burns: results of a clinical trial. *Burns* 1980; 7: 322—5.
97. Nitzan Y.B., Cohen A.D. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 205—210.
98. Marks R., Pearse A.D., Walker A.P. The effects of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff. *Br J Dermatol* 1985; 112: 415—22.
99. Warner R.R., Schwartz J.R., Boissy Y. et al. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 897—903.
100. Pittelkow M.R., Benson L.M., Naylor S., Tomlinson A.J. Detection of corticosteroid in an over-the-counter product. *JAMA*. 1998; 280: 327—328.
101. Kupic I.F. FDA warns consumers not to use Skin Cap. HHS News: United States Department of Health and Human Services; 1997.

102. FDA Import Alert 61-06: "Detention Without Physical Examination of Skin Cap Spray, Shampoo And Cream" 10/02/2009 [http://www.accessdata.fda.gov/cms\\_ia/importalert\\_165.html](http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_165.html)
103. Swanson D.L., Pittelkow M.R., Benson L.M. et al. Deja Vu All Over Again: Skin Cap Still Contains a High-Potency Glucocorticosteroid. *Arch Dermatol* 2005; 141: 801—803.
104. Prasad A., Halsted J., Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med.* 1961; 31: 532—46.
105. Brown M.A., Thom J.V., Orth G.L. et al. Food poisoning involving zinc contamination. *Arch Environ Health* 1964; 8: 657—660.
106. Van Campen D.R. Copper interference with the intestinal absorption of zinc-65 by rats. *J Nutr* 1969; 97: 104—108.
107. Myung S.J., Yang S.K., Jung H.Y. et al. Zinc deficiency manifested by dermatitis and visual dysfunction in a patient with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1998; 33: 876—9.
108. Narkewicz M.R., Krebs N., Karrer F. et al. Correction of hypozincemia following liver transplantation in children is associated with reduced urinary zinc loss. *Hepatology* 1999; 29: 830—3.
109. Prasad A.S., Miale A. Jr, Farid Z. et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 537—49.
110. Dreno B., Trossaert M., Boiteau H.L. et al. Zinc salts effects on granulocyte zinc concentration and chemotaxis in acne patients. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 250—252.
111. Danbolt N., Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* 1942; 23: 127—69.
112. Barnes P., Moynahan E. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc R Soc Med* 1973; 66: 327—9.
113. Kury S., Dreno B., Bezieau S. et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet.* 2002; 31: 239—40.
114. Moynahan E.J. Letter: acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 1974; 2: 399—400.
115. Braun O.H., Heilmann K., Pauli W. et al. Acrodermatitis enteropathica: recent findings concerning clinical features, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur J Pediatr* 1976; 121: 247—61.
116. Borroni G., Brazzelli V., Vignati G. et al. Bullous lesions in acrodermatitis enteropathica. Histopathologic findings regarding two patients. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 304—9.
117. Sugimoto Y., Lopez-Solache I., Labrie F. et al. Cations inhibit specifically type I 5 $\alpha$ -reductase found in human skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 775—8.
118. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz L. Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol* 1988; 119: 627—32.
119. Fitzherbert J. Zinc deficiency in acne vulgaris. *Med J Aust.* 1977; 2(20): 685—6.
120. Michaelsson G. Zinc therapy in acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* 1974; 54: 377—81.
121. Hillstrom L., Pettersson L., Hellbe L. et al. Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 681—4.
122. Goransson K., Liden S., Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. *Acta Derm Venereol.* 1978; 58: 443—8.
123. Verma K., Saini A., Dhamija S. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm Venereol.* 1980; 60: 337—40.
124. Orris L., Shalita A., Sibulkin D. et al. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1018—20.
125. Weimar V., Puhl S., Smith W., tenBroeke J. Zinc sulfate in acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1776—8.
126. Cunliffe W. Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1979; 101: 363.
127. Meynadier J. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 269—273.
128. Dreno B., Amblard P., Agache P., Sirot S., Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 69: 541—3.
129. Michaelsson G., Juhlin L., Ljunghall K. A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977; 97: 561—566.
130. Revuz J., Amblard P., Dreno B. et al. Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire. *Abstr Dermatol* 1990; 77: 2—4.
131. Cunliffe W.J., Burke B., Dodman B. et al. A double-blind trial of a zinc sulphate/citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1979; 101: 321—325.
132. Dreno B., Moysse D., Alirezai M. et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 135—140.
133. Duteil L., Queille-Roussel C., Ortonne J.P. Assessment of the photosensitization potential of zinc gluconate. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 219—224.
134. Dreno B., Blouin E. Acne, pregnant women and zinc salts: a literature review. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 27—33.
135. Cochran R., Tucker S., Flannigan S. Topical zinc therapy for acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1985; 24: 188—90.
136. Illés J., Jávora A., Szjártó E. Zinc-hyaluronate: an original organotherapeutic compound of Gedeon Richter Ltd. *Acta Pharm Hung.* 2002; 72(1): 15—24.
137. Instruction on medical application of a preparation of Zinerit. [Инструкция по медицинскому применению препарата Зинерит П №013569/01—110309.]
138. Dreno B., Foulc P., Reynaud A. et al. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol* 2005; 15 (3): 152—5.
139. Holland K.T., Bojar R.A., Cunliffe W.J. et al. The effect of zinc and erythromycin on the growth of erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive isolates of *Propionibacterium acnes*: an in-vitro study. *Br J Dermatol* 1992; 126(5): 505—9.
140. van Hoogdalem E.J., Terpstra I.J., Baven A.L. Evaluation of the effect of zinc acetate on the stratum corneum penetration kinetics of erythromycin in healthy male volunteers. *Skin Pharmacol* 1996; 9(2): 104—10.
141. Strauss J.S., Stranieri A.M. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: Effect on *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11(1): 86—89.
142. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Visser J.N. и соавт. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49(1—2): 57—60.
143. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22(3): 489—95.
144. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E. et al. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol.* 1989; 121(4): 497—502.
145. Chu A., Huber F.J., Plott R.T. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/erythromycin 3% gel and erythromycin 4%/zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1997; 136(2): 235—8.
146. Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21(3): 311—9.
147. Feucht C.L., Allen B.S., Chalker D.K., Smith J.G. Jr. Topical erythromycin with zinc in acne. A double-blind controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3(5): 483—91.
148. Stainforth J., MacDonald-Hull S., Papworth-Smith J.W. et al. Single-blind comparison of topical erythromycin/zinc lotion and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1993; 4: 119—122.
149. Sergeev A.Yu., Burtzeva G.N., Sergeev V.Yu. Pharmacoepidemiology of acne and online anonymous treatment reviews. Immunopathology, allergology, infectology. 2012; 4: 102111. [Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Фармакоэпидемиология акне и анонимная оценка лечения пациентами. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2012; 4: 102—111.]
150. Belkova Ya.A., Petrunin D.D. About local administration of antibacterial drugs for acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2010; 3: 75—85. [Белькова Ю.А., Петрунин Д.Д. О местном применении антибактериальных препаратов в терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии 2010; 3: 75—85.]
151. Scheinfeld N. Diaper dermatitis. A review and brief survey of eruptions of the diaper area. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(5): 273—281.
152. Collipp P.J., Kuo B., Castro-Magana M. et al. Hair zinc, scalp hair quality, and diaper rash in normal infants. *Cutis* 1985; 35: 66—70.
153. Baldwin S., Odio M., Haines S. et al. Skin benefits from continuous topical administration of a zinc oxide/petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(suppl 1): 5—11.
154. Arad A., Mimouni D., Ben-Amitai D. et al. Efficacy of topical application of eosin compared with zinc oxide paste and corticosteroid cream for diaper dermatitis. *Dermatology.* 1999; 199: 319—22.
155. Imokawa G., Okamoto K. The inhibitory effect of zinc pyrithione on the epidermal proliferation of animal skins. *Acta Derm Venereol.* 1982; 62: 471—5.
156. Gibson W., Hardy W., Groom M. The effect and mode of action of zinc pyrithione on cell growth. II. In vivo studies. *Food Chem Toxicol.* 1985; 23: 103—10.
157. Schmidt A., Ruhl-Horster B. In vitro susceptibility of *Malassezia furfur*. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 442—4.
158. Rapaport M. A randomized, controlled clinical trial of four anti-dandruff shampoos. *J Int Med Res.* 1981; 9: 152—6.
159. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Decroix J., Piérard G. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15: 434—41.
160. Sharquie K., Najim R., Farjou I., Al-Timimi D. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 21—6.

161. Firooz A., Khatami A., Khamesipour A. et al. Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: a randomized, doubleblind, controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4: 73—9.
162. Iraj F., Vali A., Asilian A. et al. Comparison of intralesionally injected zinc sulfate with meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatology.* 2004; 209: 46—9.
163. Sharquie K., Najim R., Farjou I. A comparative controlled trial of intralesionally-administered zinc sulphate, hypertonic sodium chloride and pentavalent antimony compound against acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22: 169—73.
164. Al-Gurairi F., Al-Waiz M., Sharquie K. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebocontrolled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 423—31.
165. Sadighha A. Oral zinc sulfate in recalcitrant multiple viral warts: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 715—6.
166. Sharquie K.E., Khorsheed A.A., Al-Nuaimy A.A. Topical zinc sulfate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J* 2007; 28: 1418—21.
167. Khattar J.A., Musharrafieh U.M., Tamim H. et al. Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2007; 46: 427—30.
168. Rojas A., Phillips T. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 601—4.
169. Ackerman Z., Loewenthal E., Seidenbaum M. et al. Skin zinc concentrations in patients with varicose ulcers. *Int J Dermatol.* 1990; 29: 360—2.
170. Brandrup F., Menne T., Agren M. et al. A randomized trial of two occlusive dressings in the treatment of leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1990; 70: 231—5.
171. Stromberg H., Agren M. Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. *Br J Dermatol.* 1984; 111: 461—8.
172. Agren M., Stromberg H. Topical treatment of pressure ulcers. A randomized comparative trial of Varidase and zinc oxide. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1985; 19: 97—100.
173. Apelqvist J., Larsson J., Stenstrom A. Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: A comparative trial of DuoDerm and MeZinc. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 787—92.
174. Agren M. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1990; 154: 1—36.
175. Wilkinson E., Hawke C. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2(CD001273).
176. Berger R., Fu J., Smiles K., et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 354—62.
177. Ead R. Oral zinc sulphate in alopecia areata — a double blind trial. *Br J Dermatol.* 1981; 104: 483—4.
178. Rushton D. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 396—404.
179. Najim R.A., Sharquie K.E., Abu-Raghiif A.R. Oxidative stress in patients with Behcet's disease: I correlation with severity and clinical parameters. *J Dermatol* 2007; 34: 308—14.
180. Sharquie K.E., Najim R.A., Al-Dori W.S. et al. Oral zinc sulfate in the treatment of Behcet's disease: a double blind cross-over study. *J Dermatol* 2006; 33: 541—6.
181. Sharquie K.E., Najim R.A., Al-Salman H.N. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 857—61.
182. Brocard A., Knol A.C., Khammari A. et al. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007; 214: 325—7.
183. Abeck D., Korting H.C., Braun-Falco O. Folliculitis decalvans. Long-lasting response to combined therapy with fusidic acid and zinc. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 143—5.
184. Nofal A.A., Nofal E., Attwa E. et al. Necrolytic acral erythema: a variant of necrolytic migratory erythema or a distinct entity? *Int J Dermatol* 2005; 44(11): 916—21.
185. de Carvalho Fantini B., Matsumoto F.Y., Arnone M. et al. Necrolytic acral erythema successfully treated with oral zinc. *Int J Dermatol* 2008; 47(8): 872—3.
186. Khanna V.J., Shieh S., Benjamin J. et al. Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C: effective treatment with interferon alfa and zinc. *Arch Dermatol* 2000; 136: 755—7.
187. Abdallah M.A., Hull C., Horn T.D. Necrolytic acral erythema: a patient from the United States successfully treated with oral zinc. *Arch Dermatol* 2005; 141: 85—7.
188. Geria A.N., Holcomb K.Z., Scheinfeld N.S. Necrolytic acral erythema: a review of the literature. *Cutis* 2009; 83: 309—14.
189. Bolanca I., Bolanca Z., Kuna K. et al. Chloasma—the mask of pregnancy [review]. *Coll Antropol* 2008; 32(Suppl 2): 139—41.
190. Sharquie K.E., Al-Mashhadani S.A., Salman H.A. Topical 10% zinc sulfate solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1346—9.

## об авторах:

**А.Н. Хлебникова** — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
**Д.Д. Петрунин** — к.м.н., медицинский советник Представительства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды)