



## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИНКА И ЕГО ВКЛАД В МЕТАБОЛИЗМ ИНСУЛИНА И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

М.С. Балашова<sup>1,2</sup>, И.А. Никитин<sup>2</sup>, Н.А. Жученко<sup>1</sup>, Д.А. Велина<sup>2</sup>, А.С. Скрипкина<sup>1</sup>,  
А.М. Зильберман<sup>1</sup>, П.С. Скоробогатова<sup>1</sup>, Л.Д. Морозова<sup>1</sup>, Ш.М. Муталлибзода<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Российская Федерация, 115054,  
г. Москва, Стремянный пер., 36

*Цинк как эссенциальный микроэлемент выполняет полифункциональную роль в организме человека, обеспечивая рост и развитие клеток, регуляцию обмена веществ, когнитивные функции, работу репродуктивной и иммунной систем. Активно изучается значение дефицита цинка в развитии сахарного диабета 2-го типа (СД2), так как цинк принимает непосредственное участие в кристаллизации, хранении и высвобождении инсулина.*

*Анализируются и обобщаются современные представления о физиологической роли цинка, средовых и генетических факторов, влияющих на его абсорбцию и транспортировку, и вкладе дефицита цинка в развитие различных заболеваний, включая нарушение метаболизма глюкозы. Показано, что около 15 % известных генов кодируют белки, способные связываться с цинком (в том числе супероксиддисмутаза-1, ангиотензинпревращающий фермент, матриксная металлопротеиназа-3 и др.). Распространенность дефицита цинка варьируется в разных популяциях, но даже в развитых странах недостаточное потребление цинка наблюдается не менее чем у 10 % населения. Ведущими причинами дефицита цинка выступают недостаточное его содержание в рационе, а также высокий уровень потребления соединений фитиновой кислоты, что особенно значимо при вегетарианской диете.*

*В обзоре обсуждаются исследования, которые продемонстрировали ассоциацию риска развития СД2 с уровнем потребления и биодоступностью цинка, его концентрацией в крови и поджелудочной железе, а также с вариантами в генах цинковых транспортеров (например, вариантом rs13266634 гена SLC30A8). В ряде исследований показано, что прием препаратов цинка пациентами с СД2 позволял значимо снизить уровни маркеров нарушения углеводного обмена (глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности, гликированного гемоглобина и др.).*

**Ключевые слова:** цинк, дефицит цинка, потребление цинка, биодоступность цинка, сахарный диабет, инсулин, питание, инсулинорезистентность, GWAS.

© Балашова М.С., Никитин И.А., Жученко Н.А., Велина Д.А., Скрипкина А.С., Зильберман А.М., Скоробогатова П.С., Морозова Л.Д., Муталлибзода Ш.М., 2025

**Балашова Мария Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (e-mail: zimt@list.ru; тел.: 8 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>).

**Никитин Игорь Алексеевич** – доктор технических наук, профессор кафедры биотехнологий продуктов питания из растительного и животного сырья факультета пищевых технологий и биоинженерии (e-mail: Nikitin.IA@rea.ru; тел.: 8 (929) 644-36-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5911>).

**Жученко Наталья Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (e-mail: zhychenko64@mail.ru; тел.: 8 (903) 572-19-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>).

**Велина Дарья Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории «Биотехнологии пищевых систем» (e-mail: Velina.DA@rea.ru; тел.: 8 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2398-3375>).

**Зильберман Анастасия Михайловна** – студент (e-mail: anastasia.adzhalova@yandex.ru; тел.: 8 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3622-4970>).

**Скрипкина Анастасия Сергеевна** – студент (e-mail: stasia\_a0@mail.ru; тел.: 8 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1333-9437>).

**Скоробогатова Полина Сергеевна** – студент (e-mail: polina550@gmail.com; тел.: 8 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2524-0639>).

**Морозова Людмила Дмитриевна** – ассистент кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (e-mail: doctormorozovald@gmail.com; тел.: 8 (915) 333-73-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3873-3619>).

**Муталлибзода Шерзодхон Муталлибович** – кандидат технических наук, младший научный сотрудник лаборатории «Биотехнологии пищевых систем» (e-mail: mutallibzoda@bk.ru; тел.: 8 (963) 672-16-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-9494>).

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – алиментарно-зависимое заболевание с неуклонно растущей в последние десятилетия частотой, которое вносит значимый вклад в уровень смертности за счет развития тяжелых осложнений.

Хорошо известно, что коррекция питания имеет важнейшее значение для снижения риска СД2. Так, планирование приема пищи, диеты, адаптированные к индивидуальным потребностям, снижение общей доли жиров и насыщенных жиров в рационе, увеличение потребления пищевых волокон, а также рекомендации по снижению индекса массы тела являются ключевыми элементами регулирования уровня глюкозы в крови и других показателей здоровья [1]. Помимо уровня потребления макронутриентов, на риск СД2 может влиять и дефицит микронутриентов в пище, в частности меди, селена и цинка<sup>1</sup>. В первой половине XX в. при изучении кристаллизации инсулина было показано, что в этом процессе непосредственно участвуют ионы цинка. Таким образом, установлена связь цинка с СД2 [2].

В современных условиях определяется широкая распространенность дефицита цинка в различных популяциях – более 1 млрд (17 %) населения земного шара [3]. Дефицит цинка может быть обусловлен не только недостаточностью потребления, но и нарушениями всасывания и выведения, биодоступностью и другими факторами.

Ниже приведен обзор литературы, посвященный биологической роли цинка на основе понимания генетики микронутриентов, механизмов поглощения, биодоступности и вклада в патогенез СД2.

**Материалы и методы.** Поиск источников проводился в различных базах данных (PubMed database, Google Scholar, MEDLINE) по следующим ключевым словам и словосочетаниям: *metabolism of zinc, zinc deficiency, zinc intake, zinc and diabetes mellitus, vegetarian diet, human nutrition, bioavailability of zinc, excess zinc, vegetarianism, vitamins, zinc dependent proteins, zinc and insulin resistance*.

Окончательный поиск в базах данных включал следующие слова и их сочетания: *zinc homeostasis OR zinc homeostasis in humans OR zinc metabolism and homeostasis OR zinc absorption and excretion OR kinetics of zinc metabolism AND zinc transporters OR family of zinc transporters OR cellular zinc transport AND zinc and Insulin AND zinc and diabetes mellitus AND zinc deficiency AND zinc transporter mutation AND effects of insulin on zinc AND zinc supplementation AND zinc in products AND bioavailability of zinc AND zinc deficiency in children AND nutritional factors in vegans AND zinc consumption*.

Поиск русскоязычных статей также проводился в базах данных «КиберЛенинка», eLibrary по ключевым словам: «цинк», «потребление цинка»,

«дефицит цинка», «биодоступность цинка», «сахарный диабет», «цинк и сахарный диабет», «цинк и инсулинорезистентность».

Предметом исследования являлась физиологическая роль цинка в организме человека в контексте метаболизма инсулина и патогенеза СД2.

Объектом исследования являлись механизмы метаболизма цинка, его транспорт, участие в биохимических процессах, связанных с инсулиновой регуляцией, а также влияние генетических факторов и нутриентного статуса на развитие СД2.

Критерии включения источников в обзор:

- зарубежные и российские научные публикации в рецензируемых журналах (PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science);
- данные метаанализов, систематических обзоров и клинических исследований, опубликованных за последние 10–15 лет;
- официальные рекомендации и статистические отчеты.

Критерии исключения:

- источники без научной экспертизы (например, популярные статьи, материалы блогов и форумов);
- публикации без доступа к полной версии текста (при невозможности оценки методологии);
- дублирующие материалы с идентичными данными без добавления новых выводов.

В общей сложности было проанализировано 58 зарубежных и 4 российские статьи, соответствующих тематике обзора.

#### **Потребление и биодоступность цинка.**

Цинк – один из ключевых микроэлементов, необходимых для множества биологических процессов. В организме человека содержится примерно 2–3 г цинка, что делает его вторым металлом после железа по распространенности [4].

Детям рекомендовано потреблять 4–6 мг в сутки, взрослым здоровым мужчинам и женщинам – 12 мг цинка, беременным и кормящим женщинам – дополнительно 3 мг/сут. Несмотря на постоянно меняющуюся суточную потребность в калориях, потребность в цинке остается примерно на одном уровне. Верхний допустимый уровень потребления цинка оценивают в 40 мг [5].

При употреблении больших доз цинка (примерно 1 г) могут наблюдаться симптомы тошноты, рвоты, диареи, лихорадки. Чрезмерное длительное потребление цинка может нарушить усвоение других микроэлементов, особенно меди и железа [6].

Лидером по содержанию цинка являются свежие устрицы, которые содержат до 39 мг на 100 г, однако этот продукт вряд ли можно расценивать как привычный для большинства жителей РФ. Далее следуют говяжья и куриная печень (5–6 мг на 100 г), различные виды мяса, желток яиц, фасоль и орехи, содержащие соответственно около 4–6 мг цинка на 100 г [4].

<sup>1</sup> Scott D.A. Crystalline insulin // *Biochem. J.* – 1934. – Vol. 28, № 4. – P. 1592–1602.1. DOI: 10.1042/bj0281592

Многие факторы могут оказывать влияние на всасывание цинка: его количество в просвете кишечника, содержание в пище и различные физиологические состояния, например, беременность, рост и период лактации<sup>2</sup> (табл. 1). Усвоение пищевого цинка человеком обычно находится в диапазоне 16–50 %, но может достигать 92 % у индивидов с дефицитом цинка [7].

Основной ингибитор цинка – фитиновая кислота. Она является компонентом всех семян, содержится в зерновых культурах, злаках, рисе и пшенице и связывает двух- и трехвалентные металлы с образованием фитатов. Соответственно, фитат связывается с цинком, образует нерастворимый комплекс, который не способен всасываться в тонком кишечнике, что приводит к дальнейшему дефициту цинка в организме человека. Для улучшения биодоступности цинка (и других металлов с переменной валентностью) содержание фитатов в рационе должно быть снижено [7]. Потребление фитатов рассматривается как один из наиболее значимых факторов, снижающих всасывание цинка, что особенно заметно на примере лиц, придерживающихся вегетарианской диеты [8].

На данный момент не существует единого подхода к оценке обеспеченности организма цинком, различные исследователи используют такие показатели, как уровень цинка в моче, крови и волосах, активность цинкзависимых ферментов, таких как карбоангидраза, некоторые иммунологические показатели (к примеру, экспрессия интерлейкина-2) [9]. Распространенность дефицита цинка варьируется от 10 % в экономически развитых странах до 70 % в развивающихся странах Африки [10].

Таким образом, низкое потребление усвояемого цинка с пищей и его дефицит являются широко распространенными проблемами, затрагивающими до половины населения земного шара.

**Метаболизм цинка и его физиологическая роль в организме человека.** В организм цинк поступает вместе с водой и пищей (рисунок, 1). В тонком кишечнике в среднем всасывается около 33 %

цинка. Всасывание цинка опосредовано специальными переносчиками (ZIP4, ZnT5B), причем имеет место насыщение транспортных механизмов при определенном уровне цинка в просвете кишечника (константа половинного насыщения составляет 29–55 мкм цинка). Однако при более высоких концентрациях цинка в кишечнике на первое место выходит пассивная диффузия [11]. В энтероците цинк используется в цинк-зависимых процессах, образует металлопротеины или выделяется в кровоток через цинковый транспортер ZnT1.

Из кишечника цинк попадает в порталный кровоток, достигает печени, откуда распределяется в системный кровоток (см. рисунок, 2). В наибольшем количестве (более 60 % общего количества) цинк присутствует в скелетной мускулатуре. При этом в организме человека нет тканевого депо для цинка, равно как и белка, аналогичного ферритину, который накапливает железо и высвобождает его при необходимости. Практически весь цинк находится внутри клеток, сывороточный цинк составляет всего 0,1 % от общего количества, из которого 80 % слабо связано с альбумином и 20 % прочно связано с  $\alpha_2$ -макроглобулином [12].

Примерно половина Zn выводится из организма через желудочно-кишечный тракт: значительное количество выделяется с желчью и кишечным секретом. Другие пути выведения включают мочевыделительную систему и поверхностные потери (шелушение кожи, волос, пот) [12].

Внутри клетки половина цинка локализуется в цитоплазме, до 40 % – в ядре, оставшаяся часть приходится на плазмолемму [13]. В цитоплазме присутствует множество потенциальных лигандов, включая аминокислоты, органические кислоты и нуклеотиды, которые теоретически могут образовывать координационные комплексы с  $Zn^{2+}$ . Однако фактическая концентрация свободного цинка в цитозоле очень низкая и колеблется между пикомолярным и низким наномолярным уровнями. Это обусловлено тем, что цинк в клетке существует в связи с белками, которые удерживают цинк в доступной, но не

Таблица 1

Факторы, влияющие на усвояемость цинка

Снижение усвояемости цинка	Увеличение усвояемости цинка
<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий уровень цинка в организме</li> <li>Низкобелковая диета</li> <li>Фитиновая кислота</li> <li>Фолиевая кислота</li> <li>Кальций</li> <li>Тяжелые металлы</li> <li>Полифенолы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий уровень цинка в организме</li> <li>Беременность, лактация, период активного роста</li> <li>Белковые продукты животного происхождения</li> <li>Витамины A, B<sub>2</sub> и B<sub>6</sub></li> <li>Аминокислоты (гистидин, лизин и др.), короткие пептиды</li> <li>Фосфопептиды казеина</li> </ul>

<sup>2</sup> Скальный А.В., Рудаков И.Ф. Биоэлементы в медицине: уч. пособие. – М.: ОНИКС 21 век; Изд-во «Мир», 2004. – 272 с.; Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men / С.М. Taylor, J.R. Bacon, P.J. Aggett, I. Bremner // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – Vol. 53, № 3. – P. 755–763. DOI: 10.1093/ajcn/53.3.755

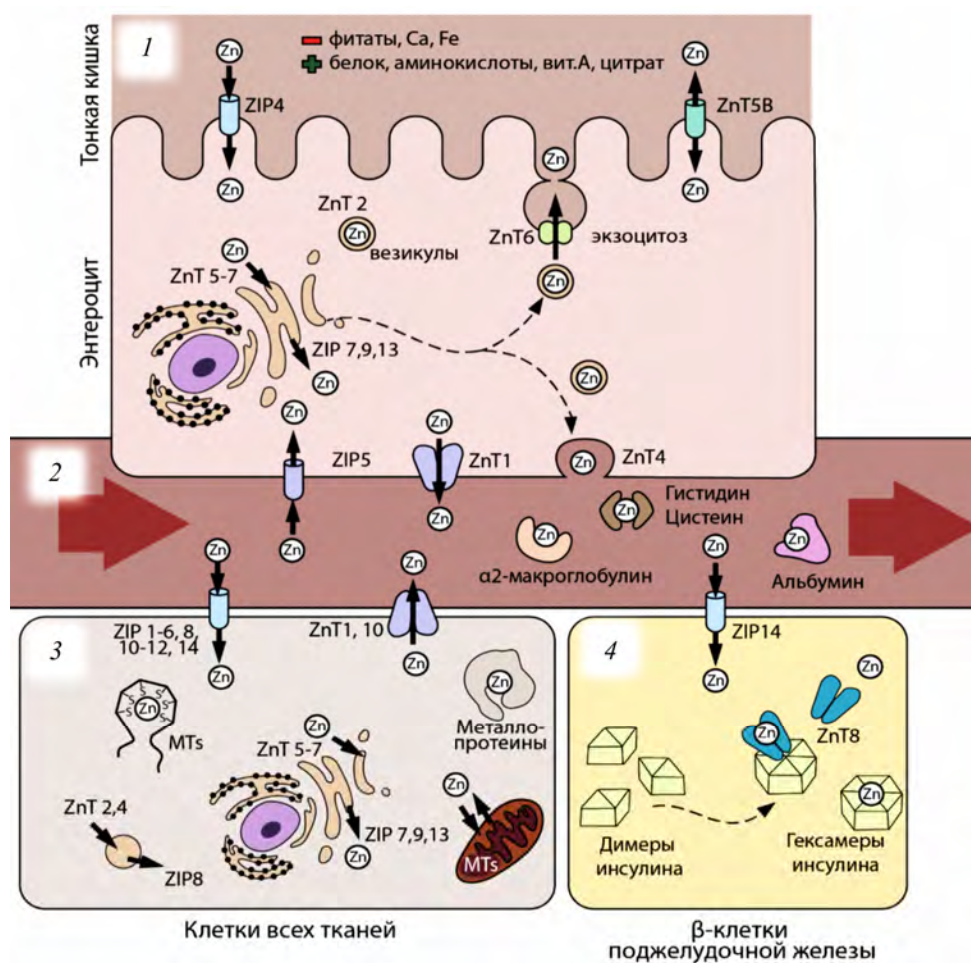


Рис. Метаболизм цинка и его роль в кристаллизации инсулина (авторская иллюстрация)

свободной форме, предотвращая его неспецифическое связывание с органическими кислотами. Во-первых,  $Zn^{2+}$  может прочно связываться с металлопротеинами в качестве структурного компонента или с металлоферментами в качестве кофактора [14]. Во-вторых, в цитоплазме цинк связывается с металлотеоном, низкомолекулярными белками с высоким содержанием цистеина (MT-1, 2, 3, 4), в такой форме цинк составляет 5–15 % от его общего количества в клетке. MT регулируют поглощение и защищают клетку от перегрузки цинком, высвобождая его при необходимости. В организме человека MT-1 и MT-2 экспрессируются повсеместно, играют важную роль в функционировании печени и почек. Напротив, MT-3 и MT-4 экспрессируются более тканеспецифично: MT-3 в основном в центральной нервной системе, тогда как MT-4 – в эпителиальной ткани. В-третьих, Zn может быть распределен по внутриклеточным органеллам и везикулам для хранения и снабжения цинк-зависимых белков (см. рисунок, 3) [15]. Избыток цинка в митохондриях увеличивает выработку активных форм кислорода, активирует NFκB и способствует увеличению экспрессии NADPH-оксидазы 1 (Nox1).

Узкий диапазон концентрации цинка в клетках прежде всего обусловлен двумя известными семействами белков: SLC39s/ZIPs и SLC30s/ZnTs. Первые (ZIPs) находятся на плазматической мембране и транспортируют цинк из внеклеточного пространства в цитоплазму, вторые (ZnT) располагаются в субклеточных компартментах и транспортируют цинк из цитоплазмы в органеллы или внеклеточное пространство. Два семейства транспортеров обладают уникальной тканеспецифичной экспрессией и дифференциальной чувствительностью к изменению содержания Zn [13].

Особое внимание уделяется содержанию цинка в клетках поджелудочной железы. Большое количество лабильного цинка накапливается в специализированных секреторных компартментах, в частности в гранулах инсулина (см. рисунок, 4). Транспортер цинка ZnT8 экспрессируется в β-клетках островков Лангерганса, где способствует переносу цинка из цитоплазмы в секреторные гранулы инсулина. Транспортер цинка ZIP14 локализуется в основном на плазматической мембране, где импортирует  $Zn^{2+}$  в β-клетки поджелудочной железы.



Не так давно появились данные в пользу того, что цинк может действовать в качестве сигнального агента. Было показано, что ионы цинка регулируют активность базального АВС-транспортера в гемато-энцефалическом барьере [16]. Кроме того, белки цинковых пальцев являются основными регуляторами экспрессии АВС-транспортеров и за счет этого могут влиять на формирование лекарственной устойчивости [17].

В последние десятилетия исследование роли микроэлементов в биологических процессах стало одной из ключевых тем в области молекулярной биологии и биохимии. Цинк, будучи важным кофактором для множества ферментов и белков, играет критическую роль в поддержании клеточного гомеостаза и регуляции различных физиологических функций. По оценкам, примерно 15 % от общего числа генов кодируют белки, которые связывают или, по прогнозам, будут связывать ионы цинка. Примерами жизненно важных цинк-зависимых белков служат супероксиддисмутаза-1, ангиотензин-превращающий фермент, матриксная металлопротеиназа-3 и другие (табл. 2) [14, 18, 19].

Широкий диапазон биологических функций цинк-зависимых белков определяет роль цинка в здоровье и патологии человека. Цинк необходим для биосинтеза нуклеиновых кислот, аминокислот, белков (в частности, инсулина), деления клеток [20], поддержания врожденного и приобретенного иммунитета [21], реакций гемостаза и тромбоза, поддержания защитных свойств эндотелия, регуляции репродуктивных функций. Цинк проявляет мембраностабилизирующие и антиоксидантные свойства [22].

Наиболее ярко клинические проявления недостатка цинка демонстрируют наследственные заболевания, возникающие вследствие дисфункции различных цинковых транспортеров. К ним относятся энтеропатический акродерматит, возникающий вследствие мутаций гена *SLC39A4* (OMIM: 607059), кодирующего транспортер цинка ZIP4 [23], а также энтеропатический акродерматит вследствие дефицита цинка в молоке из-за материнских мутаций в гене *SLC30A2* (OMIM: 609617), кодирующего транспортер цинка ZnT2, экспрессируемый в молочных железах ZnT2 [24]. Симптомы заболеваний включают триаду: алопецию, диарею и дерматит.

Таблица 2

## Примеры основных цинк-зависимых ферментов

Протеин	Функция
Аминопептидаза А	Катализирует расщепление глутаминовой и аспарагиновой аминокислот. Фермент задействован в процессинге белка, протеолизе, ангиогенезе, миграции и пролиферации клеток, а также в работе системы «ренин – ангиотензин»
Карбоангидраза	Участвует в процессе гидратации $\text{CO}_2$ в тканях и дегидратации $\text{H}_2\text{CO}_3$ в легких, в образовании $\text{HCl}$ в желудке, гидрокарбонатов слюны и поджелудочного сока
Супероксиддисмутаза-1	Катализирует процесс дисмутации супероксидного радикала в пероксид водорода и молекулярный кислород
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)	Преобразует ангиотензин I в ангиотензин II, что вызывает вазоконстрикцию и повышение артериального давления
Дипептидилпептидаза III (DPP III)	Удаляет дипептиды из физиологически активных пептидов, таких как энкефалины и ангиотензины. Участвует в регулировании кровяного давления, обезболивании, протекании воспалительных процессов и окислительного стресса
Матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3/стромелизин)	Расщепляет компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей, играет важную роль в эмбриональном развитии, морфогенезе, репродукции и ремоделировании тканей
Ацетилазы гистонов эукариот (HATs)	Участвуют в посттрансляционном ацетилировании гистонов и оказывают прямое влияние на транскрипцию. Модифицируют молекулы свободных гистонов и участвуют в их доставке к реплицируемой ДНК
Метионинсинтазы (MTR)	Восстанавливает метионина из гомоцистеина, обеспечивая субстраты для метилирования ДНК и гистонов
Протеинкиназа С	Обеспечивает фосфорилирование молекул-мишеней по аминокислотным остаткам серина и треонина, участвует в сокращении гладкой мускулатуры, агрегации тромбоцитов, синтезе ДНК
Щелочная фосфатаза	Гидролизует фосфорные эфиры в щелочной среде. Функции различаются в зависимости от органа, однако одна из основных – поддержание обмена фосфора в костной ткани, транспортировка различных веществ в печени
Рецептор эстрогена 1 (hER-α)	Стероидные ядерные рецепторы для гормонов эстрогенов, одновременно являются транскрипционными факторами
Глюкокортикоидный рецептор	Транскрипционный фактор из суперсемейства ядерных рецепторов, через который реализуется действие гормонов глюкокортикоидов
Родопсин	Зрительный пигмент палочковых фоторецепторных клеток
Алкогольдегидрогеназа	Участвует в метаболизме этанола, окисляет его до ацетальдегида
Протеин С	Проявляет антикоагулянтную активность, косвенно активирует фибринолиз
α-фетопротеин	В организме плода выполняет транспортную функцию, как альбумин взрослого организма

Приобретенный дефицит цинка может быть вызван недостаточным потреблением, повышенной потерей (например, у пациентов с хронической диареей или ожогами), повышенной потребностью (при беременности и лактации, в период активного роста), нарушением всасывания (например, при болезни Крона и целиакии), приемом некоторых лекарственных препаратов (например, пенициллина) [25].

В целом цинк является регулятором многих биохимических процессов в организме человека. Достаточное потребление цинка имеет особое значение для поддержания здоровья и нормального функционирования организма на всех уровнях. Дефицит цинка приводит к множеству патологических состояний, а также является фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний, расстройств аутистического спектра, сахарного диабета, нарушений развития скелета, кожных и других заболеваний [26, 27], а при беременности ассоциирован с повышенным риском гестационного сахарного диабета, аномалий развития плода и преждевременных родов [27].

**Цинк и инсулин: молекулярные и физиологические аспекты.** Около 90 % всех случаев сахарного диабета приходится на СД2, основной причиной смерти больных СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Согласно Диабетическому атласу Международной диабетической федерации (IDF), глобальная распространенность диабета среди лиц в возрасте 20–79 лет в 2017 г. составила 8,8 %<sup>3</sup>. В последние десятилетия в научной литературе широко освещалась роль цинка в этиологии СД2. В исследовании Nurses' Health Study (NHS) впервые было показано, что чем выше общее потребление цинка, тем ниже риск развития СД2 в последующие годы [28].

Цинк принимает непосредственное участие в созревании инсулина и индуцированной глюкозой секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, соответственно различные нарушения метаболизма цинка могут отражаться и на метаболизме инсулина [27]. В частности, цинк способствует активации пути PI3K/Akt, который является ключевым для метаболизма глюкозы: например, этот путь запускает аэробный гликолиз посредством фосфорилирования различных переносчиков нутриентов и ферментов, таких как GLUT1, HK2, PFKB3/4 и PKM2 [29]. Кроме того, цинк инактивирует фермент тирозинфосфатазу 1B (PTP1B), который дефосфорилирует β-субъединицу рецептора инсулина и предотвращает передачу сигналов инсулина [30]. Как кофактор цинк играет важную роль в действии антиоксидантов и метаболизме углеводов.

Как было указано выше, цинк необходим для процессинга инсулина в секреторных гранулах

β-клеток поджелудочной железы и последующего его высвобождения. После синтеза в эндоплазматическом ретикулуме проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, где образуются незрелые «проинсулиновые гранулы». Димеры инсулина агрегируются и образуют гексамеры вокруг двух ионов  $Zn^{2+}$  (см. рисунок, 4). Эта гексамеризация снижает растворимость инсулина и инициирует его кристаллизацию, что увеличивает емкость пузырьков, ответственных за секрецию инсулина [31]. Таким образом, наличие достаточного количества  $Zn^{2+}$  в β-клетках, особенно в инсулиновых гранулах, критически важно для правильной гексамеризации и процессинга инсулина.

Большинство эффектов цинка в метаболизме инсулина опосредуется благодаря цинковым транспортерам, экспрессируемым В-клетками поджелудочной железы. Примерами таких белков являются ZnT8 (в первую очередь), ZnT6 и ZnT5, которые обеспечивают доставку цинка в секреторные гранулы β-клеток поджелудочной железы, тем самым способствуя гексамеризации инсулина. Дефицит цинка снижает экспрессию ZnT8, что в конечном счете приводит к нарушению секреции инсулина. Кроме того, переносчик цинка ZnT7 отвечает за транспортировку цинка к аппарату Гольджи β-клеток поджелудочной железы [33].

Идентификация генетических вариантов (методом GWAS, Genome-wide association studies), влияющих на предрасположенность к сахарному диабету, обнаружила 153 варианта, среди которых выявлены гены, влияющие на транспорт цинка [34].

Ассоциация гена *SLC30A8*, продукт которого является белком-транспортером ионов цинка 8-го типа (ZnT8), с СД2 установлена в ряде работ [25, 32, 33]. Исследования (в том числе и GWAS) выявили ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs13266634 (p.Arg325Trp) в гене *SLC30A8* с СД2 [25, 32]. Носительство аллеля С в популяции встречается с частотой 70–92 %, а его наличие в генотипе ассоциировано с повышением риска развития СД2 в среднем на 15 % для европейской и российской популяций [33]. Также известно, что у носителей С-аллеля снижалась скорость превращения проинсулина в инсулин во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе, а стимулированная глюкозой секреция инсулина снижалась, сопровождаясь повышением уровня глюкозы в крови натощак и нарушением функции β-клеток [35]. Анализ структуры белка показал, что описанный полиморфизм может и не оказывать существенного влияния на функцию инсулина, что оставляет под вопросом механизм его действия [25]. Изучение вариантов LoF (loss-of-function) в этом гене показало, что носительство нонсенс- или фреймшифт-мутаций сни-

<sup>3</sup> The Diabetes Atlas [Электронный ресурс] // International Diabetes Federation (IDF). – URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения: 15.11.2024).

жает риск СД2 [36]. Расположение варианта rs13266634 в энхансерной области повышает экспрессию *SLC30A8* [37].

Другие белки, отвечающие за транспортировку цинка, такие как ZnT6 и ZnT5, также вовлечены в доставку цинка в везикулы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, играя важную роль в метаболизме проинсулина и последующей секреции зрелого инсулина. Как уже описывалось, белок-переносчик цинка ZnT7 отвечает за транспортировку цинка к аппарату Гольджи  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что является важным процессом для правильного образования инсулина [30].

Среди других переносчиков Zn можно выделить Zip14, кодируемый геном *SLC39A14*, играющий важную роль в гомеостазе глюкозы. У мышей с ноккаутом по Zip14 наблюдается гиперинсулинемия и нарушение выработки инсулина при высоком потреблении глюкозы. Протеомные исследования показали, что Zip14 ингибирует функции многих белков, участвующих в окислительном фосфорилировании и секреции инсулина, а его экспрессия зависит от уровня глюкозы. Супрессия гена нарушает выработку инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. Это позволяет предположить, что Zip14 может стать будущей фармакологической мишенью для лечения дисфункции бета-клеток [38]. Недавние исследования на крысах показали присутствие ZnT3 (кодируется геном *SLC30A3*) в инсулиновых гранулах клеток INS-1E и продемонстрировали, что как нокдаун, так и избыточная экспрессия ZnT3 снижали секрецию инсулина. Это несоответствие объяснили тем, что экспрессия ZnT3 и ZnT8 в клетках INS-1E находятся в обратной зависимости, а снижение экспрессии ZnT8 в  $\beta$ -клетках ассоциировано со снижением синтеза инсулина [39].

Человеческий белок TMEM163, недавно охарактеризованный как новый транспортер оттока цинка (ZnT11), связывает двухвалентные катионы, такие как цинк, никель и медь, и имеет несколько остатков гистидина, предположительно опосредующих связывание и транспорт цинка. GWAS-исследование СД2 с участием 12 535 индийцев обнаружило варианты в гене *TMEM163*, ассоциированные со снижением уровня инсулина в плазме крови натощак и оценкой гомеостатической модели инсулинорезистентности. Также были выявлены изменения в экспрессии TMEM163, связанные с колебаниями внутриклеточного уровня цинка. Исследователи предполагают, что, поскольку ZnT8 и TMEM163 экспрессируются в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, вероятно, оба белка могут играть дублирующую роль в гомеостазе цинка в поджелудочной железе и стабилизации гранул инсулина [40].

Таким образом, причинно-следственные связи, лежащие в основе взаимодействия между метаболизмом Zn и риском СД2, предстоит еще исследовать.

**Прием цинка и биомаркеры СД2.** Тесная взаимосвязь инсулина, ионов цинка и цинковых

транспортеров привела к большому количеству исследований, посвященных эффективности приема препаратов цинка в отношении нормализации глюкозного обмена и уменьшения риска СД2. Кокрейновский обзор 2015 г. отмечает, что большинство исследований включали ограниченную выборку пациентов, их дизайн был построен не в соответствии с правилами для клинических исследований, а результаты были малоубедительны [41]. Несколько других исследований также не выявили положительного влияния приема цинка на различные биомаркеры у пациентов с СД2 [42, 43]. Однако метаанализ 2024 г., включавший 10 публикаций с высоким качеством исследований, показал, что прием добавок цинка способствовал нормализации биомаркеров СД2 и значительно снижал уровень холестерина в крови, HOMA-IR, инсулина и HbA1c [44].

В метаанализе, где были агрегированы данные по 14 клиническим исследованиям, установили, что, если пациенты с СД2 принимали препараты цинка, у них отмечалось значимое снижение уровня глюкозы, концентрации инсулина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, гликированного гемоглобина и холестерина [45]. Другим коллективом авторов было также показано, что длительное применение небольших доз цинка дает более заметный эффект по сравнению с непродолжительным приемом цинка в большой дозировке [46]. Проспективное когортное исследование, включавшее более чем 80 тысяч женщин, установило, что риск СД2 был ниже у женщин с более высоким потреблением цинка [46].

В другом метаанализе было продемонстрировано, что при СД2 уровень цинка в периферической крови был меньше, чем у людей без СД2, при одинаковом уровне потребления микроэлемента. Уровень Zn в плазме крови был снижен у пациентов с СД2 с плохим контролем гликемии, в то время как экскреция Zn с мочой была повышена, что позволяет предположить, что нарушение метаболизма глюкозы влияет на гомеостаз Zn, частично из-за увеличения потери Zn с мочой [25].

В исследовании, которое включало пациентов с сахарным диабетом (40 человек с инсулинозависимым сахарным диабетом и 60 с инсулинонезависимым сахарным диабетом) и учитывало наличие ожирения, также выявлено изменение содержания микроэлемента: избыточная масса тела отрицательно коррелирует с уровнем Zn. При этом прием Zn пациентами с ожирением приводит к снижению ИМТ, концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови [47].

Таким образом, множественные исследования свидетельствуют о важной роли цинка в патофизиологии нарушений метаболизма глюкозы. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения вклада дефицита цинка в патогенез сахарного диабета и разработки методов профилактики и ле-

чения, основанных на коррекции его содержания в организме.

**Результаты и их обсуждение.** Сахарный диабет – это метаболическое заболевание, представляющее серьезную угрозу для здоровья в современном обществе. Распространенность СД2 неуклонно прогрессирует во всем мире. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в Российской Федерации (РФ) на 2021 г. число больных СД превышает 4 млн [48]. СД2 является типичным многофакторным заболеванием, в этиопатогенезе которого играет роль генетическая предрасположенность (в виде полиморфных генетических вариантов множества генов) и разнообразные средовые факторы.

Многочисленные исследования продемонстрировали связь между измененным статусом Zn и заболеваниями, в том числе и СД. Цинк имеет особое значение для многочисленных биологических функций, он связывается примерно с 3000 белками *in vivo*, что составляет около 10 % человеческого протеома, более 3 % генов в организме человека кодируют белки, содержащие домены цинковых пальцев.

Исследования как на людях, так и на животных показали, что содержание цинка в поджелудочной железе ниже у пациентов с диабетом, чем у здоровых. С одной стороны, цинк напрямую влияет на физиологию и действие инсулина. С другой стороны, прогрессирование диабета может привести к изменению метаболизма цинка в тканях [27, 49]. Понимание тонкостей метаболизма цинка на клеточном уровне, включая его поглощение, внутриклеточный транспорт, использование, хранение и выведение цинка, может пролить свет на различные эффекты цинка в физиологии здоровья, предболезни и патологии развившегося заболевания.

Эти знания чрезвычайно важны, особенно ввиду сохраняющегося высокого риска дефицита Zn даже в развитых странах. В среднем считается, что недостаток Zn наблюдается примерно у 17 % населения мира, хотя распространенность дефицита цинка значительно зависит от рациона и экономической развитости страны [3]. При анализе микроэлементов в волосах среди населения России у 18–46 % обследованных обнаружился риск дефицита цинка, однако уровень цинка в волосах может не в полной мере отражать актуальные потребности организма из-за длительного выведения элемента [50].

Среди 153 вариантов, ассоциированных с риском развития СД2, выделяют гены транспортеров цинка. Считается, что белок-транспортер цинка 8 (ZnT8) (*SLC30A8*) играет ключевую роль в поглощении  $Zn^{2+}$  гранулами секреции инсулина в  $\beta$ -клетках [25]. В 2014 г. Dimas et al. изучили связь 37 локусов предрасположенности к СД2 (в том числе *SLC30A8*) и индексов проинсулина, секреции инсулина и чувствительности к инсулину у 58 614 человек, не страдающих диабетом. В этом исследовании впервые были представлены разнообразные механизмы, по-

средством которых генетические варианты влияют на предрасположенность к заболеванию, ген *SLC30A8* участвовал в кластере генов, влияющих на секрецию инсулина [51]. Связь однонуклеотидного полиморфизма в гене *SLC30A8* rs13266634 с нарушениями регуляции глюкозы и СД2 была продемонстрирована в различных этнических группах [25, 32–34].

В ряде научных работ показана взаимосвязь диабета и уровня цинка в организме [52]. Basaki et al. продемонстрировали, что у пациентов с СД1 и СД2 концентрация цинка в крови снижена, а выведение цинка с мочой повышено [53]. М.Г. Скальная и соавт. выявили взаимосвязь между низким уровнем Zn в сыворотке и резистентностью к инсулину у женщин с предиабетом [54]. В метаанализе Fernández-Cao et al. была оценена связь между диетическим, дополнительным и общим потреблением цинка, а также уровнем цинка в сыворотке / плазме и цельной крови и риском СД2. Анализ выявил потенциальный защитный эффект умеренно высокого потребления цинка с пищей, т.е. умеренно высокое потребление цинка в пище по отношению к рекомендуемому потреблению может снизить риск СД2 на 13 % и до 41 % в сельской местности [55]. Таким образом, исследования, сосредоточенные на причинно-следственной связи вариантов в генах транспортеров цинка, гомеостаза цинка и риском СД2, носят гетерогенный характер, все еще малочисленны и не всегда убедительны.

Следует отметить, что уровень цинка в организме человека может быть разным, а механизмы, лежащие в основе таких различий, изучены недостаточно. Ранее считалось, что эта разница в основном определяется потреблением продуктов питания с пониженными концентрациями или воздействием окружающей среды (например, геохимическими изменениями). Поглощение, распределение, метаболизм и выведение цинка находятся под генетическим контролем и зависят от целого ряда других факторов, что было представлено в обзоре.

Выявленные закономерности обеспечения цинком и особенности его обмена у больных с СД привели к целому пулу работ о влиянии рациональных диет, обогащенных цинком продуктов и БАДов на нормализацию биомаркеров метаболизма глюкозы. Наследственные заболевания, возникающие вследствие дисфункции различных цинковых транспортеров, продемонстрировали положительный эффект заместительной терапии цинком, назначением цинксодержащих препаратов на витальный прогноз жизни таких больных. Эти данные показывают защитную роль цинка в развитии нарушений глюкозного обмена.

Увеличение концентрации и / или биодоступности питательных веществ в съедобной части растений за счет биофортификации может быть устойчивым и экономически эффективным вмешательством в улучшение усвоения микроэлементов людьми. Уже успешно получены биофортифицированные



культуры риса, кукурузы, батата, маниока с высоким содержанием витамина А, просо и фасоль с высоким содержанием железа, кукурузы и пшеницы с высоким содержанием цинка [56, 57]. Поскольку биофортификация улучшает концентрацию микроэлементов в основных зерновых культурах, которые в основном потребляются людьми, она не требует никаких изменений в рационе и может быть быстро адаптирована людьми. Такой подход может повысить комплаентность пациентов за счет отсутствия необходимости принимать дополнительные препараты и следить за регулярностью приема.

Выше мы упоминали о том, что преобладание в рационе растительной пищи с высоким содержанием фитатов отрицательно влияет на усвояемость цинка. Однако есть и положительные свойства фитиновой кислоты, связанные с протективным действием в отношении СД2. На животной модели было показано, что при дополнительном потреблении крысами в течение трех недель экстракта фитата из батата наблюдалось увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и снижение уровня глюкозы в крови [58]. Помимо цинка, фитаты могут связываться и с другими металлами (например, с железом), а также уменьшают степень гликирования белков, ответственных за развитие осложнений сахарного диабета [59, 60].

Существующие данные показывают, что модуляцию гомеостаза Zn можно рассматривать как потенциальный инструмент для коррекции нарушений

метаболизма глюкозы, хотя необходимы более систематические данные о его эффективности.

**Выводы.** Цинк является критически важным микроэлементом, участвующим в регуляции множества ферментативных процессов, включая ключевые этапы метаболизма глюкозы. Он влияет на синтез, хранение, секрецию и действие инсулина, а также на состояние бета-клеток поджелудочной железы. Актуальность данного обзора обусловлена растущей распространенностью сахарного диабета 2-го типа и высокой долей популяции с дефицитом цинка – даже в экономически развитых странах.

Научная значимость заключается в систематизации данных о физиологической роли цинка в контексте патогенеза СД2, включая влияние генетических факторов, связанных с транспортом цинка, на чувствительность и секрецию инсулина. Обзор также акцентирует внимание на возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена путем оптимизации цинкового статуса.

Таким образом, представленная работа демонстрирует имеющиеся знания и обозначает перспективные направления для клинических и генетических исследований в области нутриентной поддержки пациентов с предиабетом и СД2.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00237.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus / G. Björklund, M. Dadar, L. Pivina, M.D. Doşa, Yu. Semenova, J. Aaseth // *Curr. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 27, № 39. – P. 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155
2. Cheng J., Bar H., Tako E. Zinc Status Index (ZSI) for Quantification of Zinc Physiological Status // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3399. DOI: 10.3390/nu13103399
3. Saper R.B., Rash R. Zinc: an essential micronutrient // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 79, № 9. – P. 768–772.
4. Значение коррекции дефицита цинка в практической медицине: обзор / А.В. Скальный, Т.И. Сотникова, Т.В. Коробейникова, А.А. Тиньков // *Сеченовский вестник.* – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17
5. In Vitro Studies on Zinc Binding and Buffering by Intestinal Mucins / M. Maares, C. Keil, J. Koza, S. Straubing, T. Schwerdtle, H. Haase // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 2662. DOI: 10.3390/ijms19092662
6. Szabo R., Bodolea C., Mocan T. Iron, Copper, and Zinc Homeostasis: Physiology, Physiopathology, and Nanomediated Applications // *Nanomaterials (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 2958. DOI: 10.3390/nano11112958
7. Fermented Quinoa and Canihua in Plant-Based Diets Increase Iron and Zinc Bioavailability in Growing Rats / V. Castro-Alba, M. Vargas, A.-S. Sandberg, D. Perez-Rea, B. Bergenstahl, Y. Granfeldt, C.E. Lazarte // *Food Sci. Nutr.* – 2024. – Vol. 12, № 11. – P. 9555–9565. DOI: 10.1002/fsn3.4514
8. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans / M. Foster, A. Chu, P. Petocz, S. Samman // *J. Sci. Food Agric.* – 2013. – Vol. 93, № 10. – P. 2362–2371. DOI: 10.1002/jsfa.6179
9. Prasad A.S. Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency // In book: *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals.* – 2017. – P. 241–260. DOI: 10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8
10. Are Low Intakes and Deficiencies in Iron, Vitamin A, Zinc, and Iodine of Public Health Concern in Ethiopian, Kenyan, Nigerian, and South African Children and Adolescents? / R. Harika, M. Faber, F. Samuel, A. Mulugeta, J. Kimiywe, A. Eilander // *Food Nutr. Bull.* – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 405–427. DOI: 10.1177/0379572117715818
11. Maares M., Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 762. DOI: 10.3390/nu12030762
12. Krebs N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 5S Suppl. – P. 1374S–1377S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1374S
13. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism / T. Kambe, T. Tsuji, A. Hashimoto, N. Itsumura // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 749–784. DOI: 10.1152/physrev.00035.2014
14. McCall K.A., Huang C., Fierke C.A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, № 5S Suppl. – P. 1437S–1446S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1437S

15. Hennigar S.R., Kelleher S.L. Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions // *Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 393, № 7. – P. 565–578. DOI: 10.1515/hsz-2012-0128
16. Zaremba A., Helm F., Fricker G. Impact of Zn<sup>2+</sup> on ABC Transporter Function in Intact Isolated Rat Brain Microvesicles, Human Brain Capillary Endothelial Cells, and in Rat in Vivo // *Mol. Pharm.* – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 305–317. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00987
17. Barzegar S., Pirouzpanah S. Zinc finger proteins and ATP-binding cassette transporter-dependent multidrug resistance // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2024. – Vol. 54, № 2. – P. e14120. DOI: 10.1111/eci.14120
18. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome / C. Andreini, L. Banci, I. Bertini, A. Rosato // *J. Proteome Res.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 196–201. DOI: 10.1021/pr050361j
19. Thompson M.W. Regulation of zinc-dependent enzymes by metal carrier proteins // *Biometals.* – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 187–213. DOI: 10.1007/s10534-022-00373-w
20. Grzeszczak K., Kwiatkowski S., Kosik-Bogacka D. The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 1176. DOI: 10.3390/biom10081176
21. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections / F. Pecora, F. Persico, A. Argentiero, C. Neglia, S. Esposito // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
22. Grüngreiff K., Gottstein T., Reinhold D. Zinc Deficiency – An Independent Risk Factor in the Pathogenesis of Haemorrhagic Stroke? // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3548. DOI: 10.3390/nu12113548
23. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders / M. Nasiadek, J. Stragierowicz, M. Klimczak, A. Kilanowicz // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 2464. DOI: 10.3390/nu12082464
24. Stiles L.I., Ferrao K., Mehta K.J. Role of zinc in health and disease // *Clin. Exp. Med.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 38. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6
25. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1109–1122. DOI: 10.5551/jat.RV17057
26. Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A. Zinc // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2021. – Vol. 96. – P. 251–310. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003
27. Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1864. DOI: 10.3390/nu12061864
28. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women / Q. Sun, R.M. van Dam, W.C. Willett, F.B. Hu // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 629–634. DOI: 10.2337/dc08-1913
29. The PI3K/Akt Pathway and Glucose Metabolism: A Dangerous Liaison in Cancer / F. Fontana, G. Giannitti, S. Marchesi, P. Limonta // *Int. J. Biol. Sci.* – 2024. – Vol. 20, № 8. – P. 3113–3125. DOI: 10.7150/ijbs.89942
30. Zinc and Diabetes: A Connection between Micronutrient and Metabolism / R. Ahmad, R. Shaju, A. Atfi, M.S. Razzaque // *Cells.* – 2024. – Vol. 13, № 16. – P. 1359. DOI: 10.3390/cells13161359
31. Chabosseau P., Rutter G.A. Zinc and diabetes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 611. – P. 79–85. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.022
32. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L.J. Scott, K.L. Mohlke, L.L. Bonnycastle, C.J. Willer, Y. Li, W.L. Duren, M.R. Erdos, H.M. Stringham [et al.] // *Science.* – 2007. – Vol. 316, № 5829. – P. 1341–1345. DOI: 10.1126/science.1142382
33. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups / K.M. Waters, D.O. Stram, M.T. Hassanein, L. Le Marchand, L.R. Wilkens, G. Maskarinec, K.R. Monroe, L.N. Kolonel [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. e1001078. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001078
34. Role of Tmem163 in zinc-regulated insulin storage of MIN6 cells: Functional exploration of an Indian type 2 diabetes GWAS associated gene / S. Chakraborty, S.K. Vellarikkal, S. Sivasubbu, S.S. Roy, N. Tandon, D. Bharadwaj // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 522, № 4. – P. 1022–1029. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.117
35. Effects of a genetic variant rs13266634 in the zinc transporter 8 gene (*SLC30A8*) on insulin and lipid levels before and after a high-fat mixed macronutrient tolerance test in U.S. adults / Z. Yang, Y.E. Wang, C.P. Kirschke, C.B. Stephensen, J.W. Newman, N.L. Keim, Y. Cai, L. Huang // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2023. – Vol. 77. – P. 127142. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127142
36. Loss-of-function mutations in *SLC30A8* protect against type 2 diabetes / J. Flannick, G. Thorleifsson, N.L. Beer, S.B.R. Jacobs, N. Grarup, N.P. Burt, A. Mahajan, C. Fuchsberger [et al.] // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 357–363. DOI: 10.1038/ng.2915
37. Multiple genetic variants at the *SLC30A8* locus affect local super-enhancer activity and influence pancreatic  $\beta$ -cell survival and function / M. Hu, I. Kim, I. Morán, W. Peng, O. Sun, A. Bonnefond, A. Khamis, S. Bonàs-Guarch [et al.] // *FASEB J.* – 2024. – Vol. 38, № 8. – P. e23610. DOI: 10.1096/fj.202301700RR
38. The zinc transporter Zip14 (*SLC39a14*) affects Beta-cell Function: Proteomics, Gene expression, and Insulin secretion studies in INS-1E cells / T. Maxel, K. Smidt, C.C. Petersen, B. Honoré, A.K. Christensen, P.B. Jeppesen, B. Brock, J. Rungby [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 8589. DOI: 10.1038/s41598-019-44954-1
39. The zinc transporter ZNT3 co-localizes with insulin in INS-1E pancreatic beta cells and influences cell survival, insulin secretion capacity, and ZNT8 expression / K. Smidt, A. Larsen, A. Brønden, K.S. Sørensen, J.V. Nielsen, J. Praetorius, P.M. Martensen, J. Rungby // *Biometals.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 287–298. DOI: 10.1007/s10534-016-9915-7
40. Styrpejko D.J., Cuajungco M.P. Transmembrane 163 (TMEM163) Protein: A New Member of the Zinc Efflux Transporter Family // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 220. DOI: 10.3390/biomedicines9020220
41. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance / R. El Dib, O.L.F. Gameiro, M.S.P. Ogata, N.S.P. Módolo, L.G. Braz, E.C. Jorge, P. do Nascimento Jr., V. Beletate // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 2015, № 5. – P. CD005525. DOI: 10.1002/14651858.CD005525.pub3

42. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels / R.C.S. Seet, C.-Y.J. Lee, E.C.H. Lim, A.M.L. Quek, H. Huang, S.H. Huang, W.F. Looi, L.H. Long, B. Halliwell // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219, № 1. – P. 231–239. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.097
43. Effects of zinc and  $\alpha$ -linolenic acid supplementation on glycemia and lipidemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Foster, P. Petocz, I.D. Caterson, S. Samman // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 417–426. DOI: 10.3945/ajcn.112.056309
44. Effect of zinc supplementation on glycemic biomarkers: an umbrella of interventional meta-analyses / M. Daneshvar, M. Ghaheri, D. Safarzadeh, F. Karimi, P. Adib-Hajbagheri, M. Ahmadzade, A. Haedi // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 124. DOI: 10.1186/s13098-024-01366-0
45. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / R. Jayawardena, P. Ranasinghe, P. Galappaththy, R. Malkanthi, G. Constantine, P. Katulanda // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 13. DOI: 10.1186/1758-5996-4-13
46. 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. – Vol. 12, № 1. – P. 141–160. DOI: 10.1093/advances/nmaa087
47. The Association between Excess Body Mass and Disturbances in Somatic Mineral Levels / W. Banach, K. Nitschke, N. Krajewska, W. Mongiało, O. Matuszak, J. Muszyński, D. Skrypnik // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 19. – P. 7306. DOI: 10.3390/ijms21197306
48. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков // *Сахарный диабет*. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759
49. Puri M., Gujral U., Nayyar S.B. Comparative study of serum zinc, magnesium, and copper levels among patients of type 2 diabetes mellitus with and without microangiopathic complications // *Innov. J. Med. Health Sci.* – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. 274–278.
50. Major Limitations in Using Element Concentrations in Hair as Biomarkers of Exposure to Toxic and Essential Trace Elements in Children / H. Schröder, M. Kippler, B. Nermell, F. Tofail, M. Levi, S.M. Rahman, R. Raqib, M. Vahter // *Environ. Health Perspect.* – 2017. – Vol. 125, № 6. – P. 067021. DOI: 10.1289/EHP1239
51. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity / A.S. Dimas, V. Lagou, A. Barker, J.W. Knowles, R. Mägi, M.-F. Hivert, A. Benazzo, D. Rybin // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 2158–2171. DOI: 10.2337/db13-0949
52. The status of zinc in type 2 diabetic patients and its association with glycemic control / D.M. Farooq, A.F. Alamri, B.K. Alwhahabi, A.M. Metwally, K.A. Kareem // *J. Family Community Med.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 29–36. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM\_113\_19
53. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus / M. Basaki, M. Saeb, S. Nazifi, H.A. Shamsaei // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2012. – Vol. 148, № 2. – P. 161–164. DOI: 10.1007/s12011-012-9360-6
54. ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers / M.G. Skalnaya, A.V. Skalny, E.P. Serebryansky, V.V. Yurasov, A.A. Skalnaya, A.A. Tinkov // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 430–434. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.09.008
55. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.C. Fernández-Cao, M. Warthon-Medina, V.H. Moran, V. Arijia, C. Doepking, L. Serra-Majem, N.M. Lowe // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1027. DOI: 10.3390/nu11051027
56. Cakmak I., Kutman U.B. Agronomic biofortification of cereals with zinc: a review // *Eur. J. Soil Sci.* – 2018. – Vol. 69, № 1. – P. 172–180. DOI: 10.1111/ejss.12437
57. Biofortification in wheat: research progress, potential impact, and policy imperatives / R. Sendhil, A.G.A. Cariappa, P. Ramasundaram, V. Gupta, K. Gopalareddy, O.P. Gupta, A. Kumar, S. Singh, G.P. Singh // *SSRN J.* – 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4087960
58. The biochemical changes associated with phytic Acid on induced breast proliferative lesions in rats: preliminary findings / M.R. Hussein, M.A. Abd El-Aziz, N.S. Ahmad, F. Omran, M. Abdulhameed // *Cancer Biol. Ther.* – 2006. – Vol. 5, № 9. – P. 1129–1133. DOI: 10.4161/cbt.5.9.2952
59. Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high-cholesterol diet / S.-H. Lee, H.-J. Park, H.-K. Chun, S.-Y. Cho, H.-J. Jung, S.-M. Cho, D.-Y. Kim, M.-S. Kang, H.S. Lillehoj // *Nutr. Res.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 505–510. DOI: 10.1016/j.nutres.2007.05.003
60. Роль фитатов в питании человека / Е.В. Ших, А.А. Махова, О.Б. Дорогун, Е.В. Елизарова // *Вопросы питания*. – 2023. – Т. 92, № 4. – С. 20–28. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-20-28

*Физиологическая роль цинка и его вклад в метаболизм инсулина и патогенез сахарного диабета 2-го типа / М.С. Балашова, И.А. Никитин, Н.А. Жученко, Д.А. Велина, А.С. Скрипкина, А.М. Зильберман, П.С. Скоробогатова, Л.Д. Морозова, Ш.М. Муталибзода // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 4. – С. 184–197. DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.18*



Review

## ZINC: PHYSIOLOGICAL ROLE AND CONTRIBUTION TO INSULIN METABOLISM AND PATHOGENESIS OF TYPE II DIABETES MELLITUS

**M.S. Balashova<sup>1,2</sup>, I.A. Nikitin<sup>2</sup>, N.A. Zhuchenko<sup>1</sup>, D.A. Velina<sup>2</sup>, A.S. Skripkina<sup>1</sup>,  
A.M. Zilberman<sup>1</sup>, P.S. Skorobogatova<sup>1</sup>, L.D. Morozova<sup>1</sup>, Sh.M. Mutallibzoda<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, 119992, Russian Federation

<sup>2</sup>Plekhanov Russian University of Economics, 36 Stremyanni lane, Moscow, 115054, Russian Federation

*Zinc, as an essential trace element plays a multifaceted role in the human body ensuring cell growth and development, metabolic regulation, cognitive function, and the proper functioning of the reproductive and immune systems. The role of zinc deficiency in development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is being investigated quite actively as zinc is directly involved in crystallization, storage, and release of insulin.*

*The aim of this review is to summarize current knowledge on the physiological role of zinc as well as environmental and genetic factors influencing its absorption and transport and to examine the contribution made by zinc deficiency to development of various diseases, including glucose metabolism disorders. About 15 % of known genes have been shown to encode proteins capable of binding to zinc (including superoxide dismutase-1, angiotensin converting enzyme, matrix metalloproteinase-3, etc.). Prevalence of zinc deficiency varies across different populations; however, even in developed countries, insufficient zinc intake is observed in at least 10 % of the population. The leading causes of zinc deficiency are its insufficient content in diets as well as a high level of consumption of phytic acid compounds, which is especially significant with a vegetarian diet.*

*This review discusses studies that have demonstrated an association between the risk of T2DM and zinc bioavailability and intake levels, blood and pancreatic zinc concentrations as well as single-nucleotide polymorphisms in zinc transporter genes (including the rs13266634 variant of the SLC30A8 gene). A number of studies have shown that taking zinc dietary supplements in patients with type 2 diabetes significantly reduced the levels of markers of carbohydrate metabolism disorders (glucose, insulin, insulin resistance index, glycated hemoglobin, etc.).*

**Keywords:** zinc, zinc deficiency, zinc intake, zinc bioavailability, diabetes mellitus, insulin, diets, insulin resistance, GWA.

### References

1. Björklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M.D., Semenova Yu., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr. Med. Chem.*, 2020, vol. 27, no. 39, pp. 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155
2. Cheng J., Bar H., Tako E. Zinc Status Index (ZSI) for Quantification of Zinc Physiological Status. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 10, pp. 3399. DOI: 10.3390/nu13103399
3. Saper R.B., Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am. Fam. Physician*, 2009, vol. 79, no. 9, pp. 768–772.
4. Skalny A.V., Sotnikova T.I., Korobeynikova T.V., Tinkov A.A. Significance of zinc deficiency correction for practical medicine: a review. *Sechenovskii vestnik*, 2022, vol. 13, no. 4, pp. 4–17. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.4.4-17 (in Russian).

© Balashova M.S., Nikitin I.A., Zhuchenko N.A., Velina D.A., Skripkina A.S., Zilberman A.M., Skorobogatova P.S., Morozova L.D., Mutallibzoda Sh.M., 2025

**Maria S. Balashova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Postgenomic Technologie (e-mail: zimt@list.ru; tel.: +7 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-3580>).

**Igor A. Nikitin** – Doctor of Technical Sciences, Professor at the Department of Biotechnology of Food Products from Plant and Animal Raw Materials of the Faculty of Food Technology and Bioengineering (e-mail: Nikitin.IA@rea.ru; tel.: +7 (929) 644-36-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5911>).

**Natalia A. Zhuchenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Postgenomic Technologie (e-mail: zhychenko64@mail.ru; tel.: +7 (903) 572-19-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-0985>).

**Daria A. Velina** – Junior Researcher of the Laboratory «Food Systems Biotechnology» (e-mail: Velina.DA@rea.ru; tel.: +7 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2398-3375>).

**Anastasia M. Zilberman** – student (e-mail: anastasia.adzhalova@yandex.ru; tel.: +7 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3622-4970>).

**Anastasia S. Skripkina** – student (e-mail: stasia\_a0@mail.ru; tel.: +7 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1333-9437>).

**Polina S. Skorobogatova** – student (e-mail: polina550@gmail.com; tel.: +7 (917) 522-67-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2524-0639>).

**Liudmila D. Morozova** – Assistant at the Department of Medical Genetics and Postgenomic Technologie (e-mail: doctormorozovald@gmail.com; tel.: +7 (915) 333-73-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3873-3619>).

**Sherzodkhon M. Mutallibzoda** – Candidate of Technical Sciences, Junior Researcher of the Laboratory «Food Systems Biotechnology» (e-mail: mutallibzoda@bk.ru; tel.: +7 (963) 672-16-40; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-9494>).



5. Maares M., Keil C., Koza J., Straubing S., Schwerdtle T., Haase H. In Vitro Studies on Zinc Binding and Buffering by Intestinal Mucins. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 9, pp. 2662. DOI: 10.3390/ijms19092662
6. Szabo R., Bodolea C., Mocan T. Iron, Copper, and Zinc Homeostasis: Physiology, Physiopathology, and Nanomediated Applications. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 11, pp. 2958. DOI: 10.3390/nano11112958
7. Castro-Alba V., Vargas M., Sandberg A.-S., Perez-Rea D., Bergenstahl B., Granfeldt Y., Lazarte C.E. Fermented Quinoa and Canihua in Plant-Based Diets Increase Iron and Zinc Bioavailability in Growing Rats. *Food Sci. Nutr.*, 2024, vol. 12, no. 11, pp. 9555–9565. DOI: 10.1002/fsn3.4514
8. Foster M., Chu A., Petocz P., Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans. *J. Sci. Food Agric.*, 2013, vol. 93, no. 10, pp. 2362–2371. DOI: 10.1002/jsfa.6179
9. Prasad A.S. Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency. In book: *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, 2017, pp. 241–260. DOI: 10.1016/B978-0-12-802168-2.00020-8
10. Harika R., Faber M., Samuel F., Mulugeta A., Kimiywe J., Eilander A. Are Low Intakes and Deficiencies in Iron, Vitamin A, Zinc, and Iodine of Public Health Concern in Ethiopian, Kenyan, Nigerian, and South African Children and Adolescents? *Food Nutr. Bull.*, 2017, vol. 38, no. 3, pp. 405–427. DOI: 10.1177/0379572117715818
11. Maares M., Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 762. DOI: 10.3390/nu12030762
12. Krebs N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J. Nutr.*, 2000, vol. 130, no. 5S Suppl., pp. 1374S–1377S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1374S
13. Kambe T., Tsuji T., Hashimoto A., Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol. Rev.*, 2015, vol. 95, no. 3, pp. 749–784. DOI: 10.1152/physrev.00035.2014
14. McCall K.A., Huang C., Fierke C.A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J. Nutr.*, 2000, vol. 130, no. 5S Suppl., pp. 1437S–1446S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1437S
15. Hennigar S.R., Kelleher S.L. Zinc networks: the cell-specific compartmentalization of zinc for specialized functions. *Biol. Chem.*, 2012, vol. 393, no. 7, pp. 565–578. DOI: 10.1515/hsz-2012-0128
16. Zaremba A., Helm F., Fricker G. Impact of Zn<sup>2+</sup> on ABC Transporter Function in Intact Isolated Rat Brain Microvesicles, Human Brain Capillary Endothelial Cells, and in Rat in Vivo. *Mol. Pharm.*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 305–317. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00987
17. Barzegar S., Pirouzpanah S. Zinc finger proteins and ATP-binding cassette transporter-dependent multidrug resistance. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2024, vol. 54, no. 2, pp. e14120. DOI: 10.1111/eci.14120
18. Andreini C., Banci L., Bertini I., Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J. Proteome Res.*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 196–201. DOI: 10.1021/pr050361j
19. Thompson M.W. Regulation of zinc-dependent enzymes by metal carrier proteins. *Biometals*, 2022, vol. 35, no. 2, pp. 187–213. DOI: 10.1007/s10534-022-00373-w
20. Grzeszczak K., Kwiatkowski S., Kosik-Bogacka D. The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 8, pp. 1176. DOI: 10.3390/biom10081176
21. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C., Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 10, pp. 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
22. Grüngreiff K., Gottstein T., Reinhold D. Zinc Deficiency – An Independent Risk Factor in the Pathogenesis of Haemorrhagic Stroke? *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. 3548. DOI: 10.3390/nu12113548
23. Nasiadek M., Stragierowicz J., Klimczak M., Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 8, pp. 2464. DOI: 10.3390/nu12082464
24. Stiles L.I., Ferrao K., Mehta K.J. Role of zinc in health and disease. *Clin. Exp. Med.*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 38. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6
25. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2021, vol. 28, no. 11, pp. 1109–1122. DOI: 10.5551/jat.RV17057
26. Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A. Zinc. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2021, vol. 96, pp. 251–310. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003
27. Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. 1864. DOI: 10.3390/nu12061864
28. Sun Q., van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 4, pp. 629–634. DOI: 10.2337/dc08-1913
29. Fontana F., Giannitti G., Marchesi S., Limonta P. The PI3K/Akt Pathway and Glucose Metabolism: A Dangerous Liaison in Cancer. *Int. J. Biol. Sci.*, 2024, vol. 20, no. 8, pp. 3113–3125. DOI: 10.7150/ijbs.89942
30. Ahmad R., Shaju R., Atfi A., Razzaque M.S. Zinc and Diabetes: A Connection between Micronutrient and Metabolism. *Cells*, 2024, vol. 13, no. 16, pp. 1359. DOI: 10.3390/cells13161359
31. Chabosseau P., Rutter G.A. Zinc and diabetes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2016, vol. 611, pp. 79–85. DOI: 10.1016/j.abb.2016.05.022
32. Scott L.J., Mohlke K.L., Bonnycastle L.L., Willer C.J., Li Y., Duren W.L., Erdos M.R., Stringham H.M. [et al.]. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 2007, vol. 316, no. 5829, pp. 1341–1345. DOI: 10.1126/science.1142382
33. Waters K.M., Stram D.O., Hassanein M.T., Le Marchand L., Wilkens L.R., Maskarinec G., Monroe K.R., Kolonel L.N. [et al.]. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in Europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS Genet.*, 2010, vol. 6, no. 8, pp. e1001078. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001078
34. Chakraborty S., Vellarikkal S.K., Sivasubbu S., Roy S.S., Tandon N., Bharadwaj D. Role of Tmem163 in zinc-regulated insulin storage of MIN6 cells: Functional exploration of an Indian type 2 diabetes GWAS associated gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, vol. 522, no. 4, pp. 1022–1029. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.117
35. Yang Z., Wang Y.E., Kirschke C.P., Stephensen C.B., Newman J.W., Keim N.L., Cai Y., Huang L. Effects of a genetic variant rs13266634 in the zinc transporter 8 gene (*SLC30A8*) on insulin and lipid levels before and after a high-fat mixed macronutrient tolerance test in U.S. adults. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2023, vol. 77, pp. 127142. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127142
36. Flannick J., Thorleifsson G., Beer N.L., Jacobs S.B.R., Grarup N., Burt N.P., Mahajan A., Fuchsberger C. [et al.]. Loss-of-function mutations in *SLC30A8* protect against type 2 diabetes. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 4, pp. 357–363. DOI: 10.1038/ng.2915

37. Hu M., Kim I., Morán I., Peng W., Sun O., Bonnefond A., Khamis A., Bonàs-Guarch S. [et al.]. Multiple genetic variants at the SLC30A8 locus affect local super-enhancer activity and influence pancreatic  $\beta$ -cell survival and function. *FASEB J.*, 2024, vol. 38, no. 8, pp. e23610. DOI: 10.1096/fj.202301700RR
38. Maxel T., Smidt K., Petersen C.C., Honoré B., Christensen A.K., Jeppesen P.B., Brock B., Rungby J. [et al.]. The zinc transporter Zip14 (SLC39a14) affects Beta-cell Function: Proteomics, Gene expression, and Insulin secretion studies in INS-1E cells. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 8589. DOI: 10.1038/s41598-019-44954-1
39. Smidt K., Larsen A., Brønden A., Sørensen K.S., Nielsen J.V., Praetorius J., Martensen P.M., Rungby J. The zinc transporter ZNT3 co-localizes with insulin in INS-1E pancreatic beta cells and influences cell survival, insulin secretion capacity, and ZNT8 expression. *Biometals*, 2016, vol. 29, no. 2, pp. 287–298. DOI: 10.1007/s10534-016-9915-7
40. Styrpejko D.J., Cuajungco M.P. Transmembrane 163 (TMEM163) Protein: A New Member of the Zinc Efflux Transporter Family. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 220. DOI: 10.3390/biomedicines9020220
41. El Dib R., Gameiro O.L.F., Ogata M.S.P., Módolo N.S.P., Braz L.G., Jorge E.C., do Nascimento P. Jr., Beletate V. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, vol. 2015, no. 5, pp. CD005525. DOI: 10.1002/14651858.CD005525.pub3
42. Seet R.C.S., Lee C.-Y.J., Lim E.C.H., Quek A.M.L., Huang H., Huang S.H., Looi W.F., Long L.H., Halliwell B. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 219, no. 1, pp. 231–239. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.097
43. Foster M., Petocz P., Caterson I.D., Samman S. Effects of zinc and  $\alpha$ -linolenic acid supplementation on glycemia and lipidemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2013, vol. 98, no. 2, pp. 417–426. DOI: 10.3945/ajcn.112.056309
44. Daneshvar M., Ghaheeri M., Safarzadeh D., Karimi F., Adib-Hajbagheri P., Ahmadzade M., Haedi A. Effect of zinc supplementation on glycemic biomarkers: an umbrella of interventional meta-analyses. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 124. DOI: 10.1186/s13098-024-01366-0
45. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappatthy P., Malkanthi R., Constantine G., Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 13. DOI: 10.1186/1758-5996-4-13
46. 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, vol. 12, no. 1, pp. 141–160. DOI: 10.1093/advances/nmaa087
47. Banach W., Nitschke K., Krajewska N., Mongiallo W., Matuszak O., Muszyński J., Skrypnik D. The Association between Excess Body Mass and Disturbances in Somatic Mineral Levels. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 19, pp. 7306. DOI: 10.3390/ijms21197306
48. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759 (in Russian).
49. Puri M., Gujral U., Nayyar S.B. Comparative study of serum zinc, magnesium, and copper levels among patients of type 2 diabetes mellitus with and without microangiopathic complications. *Innov. J. Med. Health Sci.*, 2013, vol. 3, no. 6, pp. 274–278.
50. Skräder H., Kippler M., Nermell B., Tofail F., Levi M., Rahman S.M., Raqib R., Vahter M. Major Limitations in Using Element Concentrations in Hair as Biomarkers of Exposure to Toxic and Essential Trace Elements in Children. *Environ. Health Perspect.*, 2017, vol. 125, no. 6, pp. 067021. DOI: 10.1289/EHP1239
51. Dimas A.S., Lagou V., Barker A., Knowles J.W., Mägi R., Hivert M.-F., Benazzo A., Rybin D. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*, 2014, vol. 63, no. 6, pp. 2158–2171. DOI: 10.2337/db13-0949
52. Farooq D.M., Alamri A.F., Alwhahabi B.K., Metwally A.M., Kareem K.A. The status of zinc in type 2 diabetic patients and its association with glycemic control. *J. Family Community Med.*, 2020, vol. 27, no. 1, pp. 29–36. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM\_113\_19
53. Basaki M., Saeb M., Nazifi S., Shamsaei H.A. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012, vol. 148, no. 2, pp. 161–164. DOI: 10.1007/s12011-012-9360-6
54. Skalnaya M.G., Skalny A.V., Serebryansky E.P., Yurasov V.V., Skalnaya A.A., Tinkov A.A. ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2018, vol. 50, pp. 430–434. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.09.008
55. Fernández-Cao J.C., Warthon-Medina M., Moran V.H., Arija V., Doepking C., Serra-Majem L., Lowe N.M. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 5, pp. 1027. DOI: 10.3390/nu11051027
56. Cakmak I., Kutman U.B. Agronomic biofortification of cereals with zinc: a review. *Eur. J. Soil Sci.*, 2018, vol. 69, no. 1, pp. 172–180. DOI: 10.1111/ejss.12437
57. Sendhil R., Cariappa A.G.A., Ramasundaram P., Gupta V., Gopalareddy K., Gupta O.P., Kumar A., Singh S., Singh G.P. Biofortification in wheat: research progress, potential impact, and policy imperatives. *SSRN J.*, 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4087960
58. Hussein M.R., Abd El-Aziz M.A., Ahmad N.S., Omran F., Abdulhameed M. The biochemical changes associated with phytic Acid on induced breast proliferative lesions in rats: preliminary findings. *Cancer Biol. Ther.*, 2006, vol. 5, no. 9, pp. 1129–1133. DOI: 10.4161/cbt.5.9.2952
59. Lee S.-H., Park H.-J., Chun H.-K., Cho S.-Y., Jung H.-J., Cho S.-M., Kim D.-Y., Kang M.-S., Lillehoj H.S. Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high-cholesterol diet. *Nutr. Res.*, 2007, vol. 27, no. 8, pp. 505–510. DOI: 10.1016/j.nutres.2007.05.003
60. Shikh E.V., Makhova A.A., Dorogun O.B., Elizarova E.V. The role of phytates in human nutrition. *Voprosy pitaniya*, 2023, vol. 92, no. 4, pp. 20–28. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-20-28 (in Russian).

Balashova M.S., Nikitin I.A., Zhuchenko N.A., Velina D.A., Skripkina A.S., Zilberman A.M., Skorobogatova P.S., Morozova L.D., Mutallibzoda Sh.M. Zinc: physiological role and contribution to insulin metabolism and pathogenesis of type ii diabetes mellitus. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 4, pp. 184–197. DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.18.eng

Получена: 14.06.2025

Одобрена: 11.08.2025

Принята к публикации: 26.12.2025