



О селективном антибактериальном действии соединений цинка на патогенную и полезную микробиоту

Громова О. А.¹, Торшин И. Ю.¹, Галенко-Ярошевский П. А.², Громов А. Н.¹, Семенов В. А.³

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

Аннотация

Антибактериальные свойства цитрата цинка важны для лечения и профилактики патологий, вызываемых бактериальными и вирусными патогенами. Микроэлемент цинк оказывает подавляющее воздействие на патогенную микробиоту и поддерживает разные аспекты жизнедеятельности полезной микрофлоры. Однако механизмы такого «двойного» действия цинка на микробиоту недостаточно изучены. Анализ 5103 публикаций по антибактериальным эффектам солей цинка позволил провести логическое обоснование селективного бактериостатического и бактерицидного действия цинка против патогенной флоры: (1) соли цинка (например, цитрат цинка), поступающие в составе пробиотиков (например, Аципол Форте) поддерживают полезную микробиоту (лакто- и бифидобактерии), которая, в свою очередь, вытесняет патогенную; (2) поддержка цинком гуморального и клеточного иммунитета организма-хозяина; (3) дифференцированное, генетически-обусловленное воздействие соединений цинка на определённые штаммы бактериальных патогенов и полезной микробиоты.

Ключевые слова: микробиом человека; микроэлементы; цинк; антибактериальный иммунитет; антибиотическое действие; бактериальный геном

Для цитирования:

Громова О. А., Торшин И. Ю., Галенко-Ярошевский П. А., Громов А. Н., Семенов В. А. О селективном антибактериальном действии соединений цинка на патогенную и полезную микробиоту. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):13–20. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-13-20>. EDN: MSACJA

Поступила: 28.07.2025. **В доработанном виде:** 01.09.2025. **Принята к печати:** 25.09.2025. **Опубликована:** 30.09.2025.

On the selective antibacterial action of zinc compounds on pathogenic and beneficial microbiota

Olga A. Gromova¹, Ivan Yu. Torshin¹, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky², Andrey N. Gromov¹, Vladimir A. Semenov³

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

The antibacterial properties of zinc citrate are important for the treatment and prevention of pathologies caused by bacterial and viral pathogens. The trace element zinc exerts a suppressive effect on pathogenic microbiota and supports various aspects of beneficial microflora. However, the mechanisms of this "dual" action of zinc on microbiota are poorly understood. An analysis of 5,103 publications on the antibacterial effects of zinc salts provided a logical justification for zinc's selective bacteriostatic and bactericidal action against pathogenic flora: (1) zinc salts (e.g., zinc citrate), included in probiotics (e.g., Acipol Forte), support beneficial microbiota (lacto- and bifidobacteria), which, in turn, displace pathogenic microbiota; (2) zinc supports humoral and cellular immunity in the host; (3) differentiated, genetically determined effects of zinc compounds on specific strains of bacterial pathogens and beneficial microbiota.

Keywords: human microbiome; trace elements; zinc; antibacterial immunity; antibiotic action; bacterial genome

For citations:

Gromova OA, Torshin IYu, Galenko-Yaroshevsky PA, Gromov AN, Semenov VA. On the selective antibacterial action of zinc compounds on pathogenic and beneficial microbiota. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(3):13–20. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-13-20>. EDN: MSACJA

Received: 28.07.2025. **Revision received:** 01.09.2025. **Accepted:** 25.09.2025. **Published:** 30.09.2025.

Введение / Introduction

Соединения цинка характеризуются выраженным антибактериальным эффектом. Препараты на основе солей цинка широко используются в терапии, в т. ч. в гастроэнтерологии. При этом, очевидно, что ионы цинка должны подавлять рост именно патогенных бактерий и, наоборот, поддерживать рост полезной микробиоты. В то же время нельзя исключить, что достаточно высокие уровни цинка могут быть токсичны и для полезных бактерий, а некоторые патогены могут характеризоваться механизмами, позволяющими им выживать в условиях повышенных уровней цинка. Основной вопрос заключается в том, посредством каких именно *молекулярно-генетических механизмов* микроэлемент цинк подавляет рост патогенных бактерий и в то же время поддерживает рост полезной микробиоты.

Поиски по базе данных PUBMED показали, что по антибактериальным эффектам цинка имеется 8403 публикации (запрос «zinc and antibacterial», данные на август 2025 года). Исключение публикаций, связанных с оксидом цинка (который используется в составе антибактериальных кремов и мазей), приводит к нахождению 5103 по всем остальным антибактериальным эффектам цинка (запрос «zinc and antibacterial NOT ZnO NOT zinc oxide»). При этом имеется достаточно большое число исследований (более 900), в которых антибактериальные эффекты различных соединений цинка были оценены количественно, посредством измерений минимальных подавляющих концентраций (МПК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК, запрос «zinc AND ("minimum inhibitory concentration" OR MIC OR "minimum bactericidal concentration" OR MBC)», 929 публикаций).

Анализ указанных выше массивов публикаций позволил сформулировать три основных механизма того, каким именно образом цинк оказывает избирательное подавляющее воздействие на патогенную микробиоту, поддерживая при этом полезную микробиоту:

Во-первых, при поступлении цинка в составе препарата ионы цинка поддерживают полезную микробиоту, и последняя вытесняет патогенную.

Во-вторых, цинк стимулирует иммунитет человека, клеточные и гуморальные компоненты которого атакуют именно патогенную микробиоту, но не затрагивают нормобиоту.

В-третьих, может быть разная токсичность соединений цинка по отношению к определённым штаммам патогенной и полезной микробиоты. Рассмотрим эти механизмы более подробно.

При поступлении цинка в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в составе препарата ионы цинка поддерживают полезную микробиоту, вытесняя патогенную / When zinc enters the gastrointestinal tract (GIT)

as part of the preparation, zinc ions support beneficial microbiota, displacing pathogenic ones

Цинк может поступать в организм в составе комплексных пробиотических препаратов, направленных на поддержку здоровой микробиоты. Хорошо известно, что бактерии с пробиотическими свойствами используются для оздоровления микробиома пациента. Эффекты бактерий-пробиотиков усиливаются как посредством дополнительных веществ-пребиотиков (фруктоолигосахариды, инулин и др.), так и посредством эссенциальных микронутриентов (прежде всего, цинка).

Например, фармакоинформационное исследование синергизма воздействия на микробиоту кишечника пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* (*B. Longum*) CECT 7894 и цитрата цинка (являющегося высокоусвояемым источником микроэлемента цинка) позволил выявить системно-биологический синергизм между изученными штаммами пробиотиков (в составе препарата Аципол форте) и микроэлементом цинком.

Установлено, что аннотированный сегмент протеома *L. rhamnosus* GG содержит 103 цинк-зависимых белка, а протеома *B. longum* CECT 7894 — 204 белка. Выделены функциональные группы белков пробиотических бактерий, реализующих метаболические процессы: (1) преимущественно в *L. rhamnosus* (обмен сахаров, аминокислот метионина и гистидина, протеолиз, витамин-PP-зависимые функции); (2) преимущественно в *B. longum* (окислительно-восстановительные процессы, нуклеотидный обмен, обмен фруктозы, биосинтетические процессы, детоксикационные процессы, в т. ч. защита от тяжёлых металлов) и (3) в одинаковой степени в *L. rhamnosus* и *B. longum* (ремонт ДНК, обработка информации, кодированной в бактериальной ДНК, метаболизм аминокислот серина и глицина, энергетический метаболизм, обмен фолатов, синтез короткоцепочечных жирных кислот — пропионата, бутирата и др.). Микроэлемент цинк, поддерживая метаболизм *L. rhamnosus* GG и *B. longum* CECT 7894, усиливает пробиотические свойства обеих бактерий (что подтверждается результатами фундаментальных и клинических исследований) [1].

Лакто- и бифидобиотики, поддержанные цинком, оздоравливают микробиоту ЖКТ, что включает вытеснение болезнетворных бактерий из микробиома конкретного пациента. В частности, посредством выработки специальных *адгезионных белков* (в т. ч. составе «бактериальных щупалец» — т. н. пилей), LGG, поддерживаемый ионами цинка, конкурирует с патогенными бактериями за колонизацию поверхности ЖКТ с образованием нормофизиологических биоплёнок, тем самым не позволяя заселение ЖКТ бактериями-патогенами [2].

Заметим, что цитрат цинка — источник эссенциального микроэлемента цинка, характеризующийся самой высокой растворимостью, хорошей биодо-

ступностью и биоусвояемостью. Цитрат цинка не раздражает слизистую ЖКТ и не вызывает тошноту. Цитрат-анион является частью метаболома (эндогенной молекулой организма), которая формируется и используется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Благодаря высокой растворимости и биоусвояемости цитраты эссенциальных микроэлементов, в т. ч. цинка, являются одними из наилучших форм для компенсации микроэлементных дефицитов [1] и, соответственно, для поддержки нормобиоты.

Цинк стимулирует иммунитет человека, клеточные и гуморальные компоненты которого атакуют патогенную микробиоту / Zinc stimulates human immunity, the cellular and humoral components of which attack pathogenic microbiota

Эссенциальный микроэлемент цинк проявляет свои антибактериальные свойства *in vivo*, т. е. в организме хозяина (человек, животные). Цинк играет важную роль в поддержании целостности эпителиального барьера (в т. ч. кишечного), предотвращая проникновение патогенных бактерий и способствуя общему иммунному ответу на инфекцию. Физиологические дозы цинка в пище или в виде органических солей в составе витаминно-минеральных комплексов необходимы для непрерывной регенерации слизистой кишечника.

Цинк является важным фактором разнообразия пейзажа полезной микробиоты кишечника, снижающий процессы системного воспаления организма-хозяина. Помимо воздействия на микробиом ЖКТ, цинк важен для функционирования организма человека в целом. В протеоме человека найдены более 1800 Zn-зависимых белков, так что функции каждой из 12 систем органов зависят от десятков или сотен этих Zn-связывающих белков. Таким образом, восполнение дефицита цинка будет иметь благоприятное воздействие на все системы органов, в особенности при хроническом дефиците цинка [3]. Адекватная обеспеченность цинком важна для:

- обмена жиров и углеводов, профилактики инсулинорезистентности и атеросклероза;
- поддержки функции ЖКТ (снижение продолжительности диареи, нормализация профиля микробиома ЖКТ);
- терапии и профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [4, 5];
- профилактики врождённых пороков развития плода [6];
- модуляции микробиоты кишечника [7, 8];
- поддержки иммунного ответа при инвазии бактериальных и вирусных патогенов и др.

Влияние цинка на иммунную систему человека многогранно и включает взаимодействия «вирус—рецептор», активацию Т-лимфоцитов, антиапоптотическое действие и корректировку секреции цитокинов [5]. Микроэлемент цинк необходим для поддержания

врождённого и приобретённого противовирусного иммунитета; продемонстрированы противовоспалительные и противоопухолевые свойства органических солей цинка [9].

Цинк поддерживает количество периферийных и тимусных Т-клеток, улучшая функционирование Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток [10]. Цинк ингибирует про-апоптотические каспазы-3, -6 и -9, так что это *антиапоптотическое действие* ионов цинка приводит к увеличению числа Т-клеток, укрепляя *иммунностимулирующий эффект препаратов цинка* [10]. Другим возможным путём активации Т-клеток цинком является воздействие гормона тимулина (цинк-связывающий нонапептидный гормон, регулирующий дифференцировку незрелых Т-клеток в вилочковой железе и улучшающий функционирование зрелых Т-клеток) [8], стимулируя также биосинтез интерферонов [10].

Таким образом, поддерживая иммунитет, цинк способствует повышению эффективности атак клеточного и гуморального иммунитета против бактериальных и вирусных патогенов. В то же время полезная (нормофизиологическая) микробиота не вызывает столь выраженной реакции иммунной системы на себя. Следовательно, цинк, *поддерживая иммунитет организма-хозяина*, будет в целом способствовать выживанию полезной микробиоты и ингибировать рост патогенных бактерий посредством именно иммунологических механизмов.

Дифференцированная токсичность соединений цинка по отношению к определённым штаммам патогенной и полезной микробиоты

Эксперименты *in vitro* показали прямое бактерицидное действие соединений цинка на бактериальные патогены [11] и также вирусные патогены (например, ионы Zn^{2+} проявляют противовирусную активность посредством ингибирования РНК-полимеразы вируса SARS-CoV2 [12]).

Ионы цинка участвуют в повреждении мембран бактериальных патогенов, оказывают множественное ингибирующее действие на метаболизм патогенных бактерий, нарушая гликолиз (через ингибирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, киназы пируватдегидрогеназы), биосинтез полисахаридов, трансмембранный перенос протонов и кислотоустойчивость бактерий. Ионы цинка, в зависимости от генетического профиля конкретного штамма патогена, могут повышать протонную проницаемость мембран, *снижая синтез аденозинтрифосфата* (АТФ) [13].

Ионы цинка характеризуются воздействием на конкретные сигнальные пути бактерий-патогенов. Например, наночастицы ZnO и растворы солей цинка показали различия в профилях избирательной чувствительности патогенов, связанные с конкретными сигнальными путями этих бактерий: т. н. «двухкомпонентной сигнализацией» (которая позволяет бак-

териям реагировать на факторы окружающей среды путём связывания белка-сенсора гистидинкиназы с белком-регулятором ответа бактерии) и биосинтезом моносахаридов [14].

В то же время публикаций, в которых бы были представлены результаты систематического изучения сравнительных эффектов соединений цинка на патогенные и на полезные штаммы бактерий, нами не было обнаружены. Одной из основных трудностей при проведении такого рода исследований является существенная зависимость эффектов цинка от генетического профиля микроорганизмов (т. е. от конкретных штаммов бактерий).

Результаты отдельных исследований показали, что ионы цинка модулируют состояние микробиоты, напрямую снижая уровень патогенных бактерий, т. е. без участия иммунной системы организма-хозяина. Более того, цинк может модулировать выживаемость различных вариантов генома патогенных бактерий. Например, анализ 179 штаммов *E. coli* показал, что патогенные штаммы, содержащие гены, связанные с вирулентностью, энтеротоксичностью и энтеропатогенностью патогенов, были менее распространены в популяциях бактерий на фоне дотаций цинка [7].

Установлена связь между сниженной обеспеченностью цинком и специфическими изменениями микробиома ЖКТ. Например, для пациентов с шизофренией характерно наличие делеции Zn-транспортера ZIP8 и снижение численности родов *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* [8].

Воздействие цинка на геном бактериальных патогенов связано как с выживаемостью соответствующих генетических вариантов (штаммов) бактерий, так и с прямым воздействием на процесс т. н. «горизонтального переноса» генов резистентности к цинку и к антибиотикам от бактерии к бактерии (в т. ч. через блокировку процессов мутагенеза бактериальной ДНК, приводящего к формированию резистентных мутантов) [15].

Известен т. н. «SOS-ответ» грамотрицательных и грамположительных бактерий на повреждение ДНК: при значительном повреждении геномной ДНК происходит активация склонных к ошибкам ДНК-полимераз, что индуцирует более высокую частоту мутаций. Этот процесс называется «фенотипом SOS-мутатора» или «гипермутацией». Показано, что ионы цинка блокируют такой гипермутационный ответ, вызванный хинолоновыми антибиотиками и митомицином C у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Цинк блокирует SOS-индуцированное развитие резистентности к хлорамфениколу у *Enterobacter cloacae*. Цинк также блокирует горизонтальный перенос гена бета-лактамазы расширенного спектра от *Enterobacter* к штаммам *E. coli*. Цинк ингибирует развитие гипермутации у *E. cloacae*, вызванной ципрофлоксацином. Цинк блокировал способность белка *RecA E. coli*,

участвующего в ремонте повреждений ДНК, связываться с одноцепочечной ДНК (что является важным ранним этапом распознавания повреждений ДНК у кишечных бактерий). Важно отметить, что другие двухвалентные металлы, такие как железо и марганец, не ингибировали эти процессы. Это предполагает механизм специфического ингибирующего действия именно ионов цинка на бактериальные SOS-ответы, прежде всего, на ингибирование гипермутации [16].

Анализ 116 грамотрицательных штаммов показал, что 27 были чувствительны к антибиотикам, а 89 проявили множественную резистентность. Передача устойчивости к ртути, достигнутая в 56 % случаев, всегда сопровождалась передачей устойчивости к антибиотикам. МПК фенилртутибората, тиоловой ртути и других солей тяжёлых металлов (цинка, а также кобальта, никеля и др.) примерно одинакова для всех штаммов. Любопытно отметить, что соединения ртути могут играть роль в селекции и в горизонтальном переносе генов грамотрицательных бактерий, устойчивых к антибиотикам [17].

В целом, микроорганизмам и другим клеткам необходимо наличие двух групп молекулярных механизмов, связанных с цинком: (1) активация поглощения и удержания цинка при его дефиците внутри клетки и (2) прекращение поступления цинка и активация его элиминации при его избытке в клетке и окружающей среде. Конкретные микроорганизмы и их штаммы существенно различаются по наличию этих двух видов молекулярных механизмов [18].

Экспорт и поглощение цинка у бактерий осуществляется ABC-транспортёрами, АТФазами Р-типа, катализаторами диффузии катионов (CDF), белками резистентности деления клеток (RND). Экспрессия каждой из этих систем оттока цинка из клетки строго контролируется соответствующим регулятором транскрипции. Наиболее важными бактериальными сенсорами, участвующими в гомеостазе цинка, являются бактериальные белки групп Fur — Zur, Mar — AdcR (всасывание ионов металлов), ArsR — SmtB и MerR — ZntR (отток ионов металлов) [19].

Обзор конкретных бактериальных генов, влияющих на цинк-зависимое выживание соответствующих штаммов

У грамотрицательных бактерий, растущих в условиях избытка цинка, поглощение цинка в первую очередь опосредовано транспортёром ZurT. Реакция на дефицит цинка контролируется посредством скоординированной экспрессии набора генов, регулируемых транскрипционным фактором Zn-чувствительным Zur [20]. Наличие таких генов у бактерий будет способствовать выживанию в условиях повышенной концентрации цинка.

АТФазы Р-типа являются ключевыми элементами гомеостаза цинка и ионов других металлов. Эти белки суть АТФ-зависимые насосы, транспортирующие

ионы меди, цинка, кобальта (а также токсичных Cd и Pb) через мембраны и управляющиеся специальными транскрипционными факторами. Например, транспортёр **ZntA** в *E. coli* удаляет из клетки избыток ионов цинка и активируется фактором транскрипции **ZntR** при высоких концентрациях цинка [21].

Выживаемость микобактерий *M. tuberculosis* в условиях повышенного содержания цинка напрямую зависит от экспрессии АТФаз Р-типа, которые обеспечивают отток тяжёлых металлов и предотвращают внутриклеточное накопление цинка. Макрофаги человека контролируют микобактерии, повышая уровень цинка в фагосомах, содержащих бактерии. Этот процесс зависит от активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами. НАДФН-оксидаза участвует в мобилизации цинка из внутриклеточных запасов [22].

Когда у микобактерий (или патогенной кишечной палочки, или других патогенных бактерий) отсутствует оттоковый насос **СтрС**, они демонстрируют сниженную способность к выживанию в условиях повышенных уровней цинка. Штаммы сальмонелл, лишённые генов **znuA/B/C**, демонстрируют такую же выраженную потерю вирулентности [18].

Существуют мутанты *M. tuberculosis* в генах АТФаз Р-типа (**стрV** и **стрС**), которые высокочувствительны к цинку. Более того, прямая инактивация гена **СтрС** значительно повышает чувствительность *M. tuberculosis* к ионам Zn^{2+} [22]. Поэтому, дотации цинка в форме органических солей (например, цитрата цинка) пациентам с туберкулёзом будут активировать макрофагальный иммунитет и существенно снижать выживаемость штаммов микобактерий с делециями **стрV**, **стрС** и других АТФаз Р-типа в организме хозяина.

Катионные фасилитаторы диффузии (CDF) являются транспортёрами, использующими протон-движущую силу антипортеров типа « M^{2+}/H^{+} » (двухвалентный металл-протон) для переноса ионов металлов из цитозоля (либо за пределы клетки, либо в другие клеточные компартменты). Примерами бактериальных CDF являются **ZitB** и **Yiip** у *Escherichia coli*, **CzcD** у *Cupriavidus metallidurans* и *Bacillus subtilis*, **CzrB** в *Thermus thermophilus*. Очень важным экспортёром в *E. coli* является **ZitB** из класса CDF, повышающий жизнеспособность клеток в условиях высокой концентрации цинка в окружающей среде. Исследования направленного мутагенеза показали влияние остатков гистидина на функцию **ZitB**: при отсутствии остатков **His** **ZitB** функционально не активен [18].

Белки системы оттока цинка RND включают центральный антипортер RND-субстрата, белок слияния периплазматической мембраны (MFP) и фактор внешнего мембранного канала. Периплазматическая часть бактерии соединена с тримерным фактором внешнего мембранного канала, образуя единую трубку. Эта трубка с одной стороны открыта во внеклеточное пространство, а второй конец соединён с отверстием

на вершине RND-белка. Система RND работает как трёхсторонний эффлюксный насос, образуя функциональный комплекс, достигающий как внутренней, так и внешней мембраны. Например, экспортёр **ZntB**, белок оттока цинка из патогенных протеобактерий, принадлежит к типу переносчиков металлов **CoxA**. Это белок внутренней мембраны, подобный АТФазе [18, 19].

Таким образом, известны десятки бактериальных генов, наличие которых у тех или иных штаммов микробиоты влияет на выживание бактерий в условиях повышенных концентраций цинка. Поэтому, ионы цинка могут оказывать таргетное воздействие на соответствующие бактериальные штаммы, формируя определённые профили микробиоты. Рассмотрим более подробно эффекты цинка по отношению к различным видам бактериальных патогенов.

Цинк и *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк) производит множество факторов вирулентности для проникновения и установления инфекций в организме хозяина, а биоплёнки более устойчивы к антибиотикам, чем планктонные клетки. Соли цинка проявляли хорошую антибактериальную активность против *S. aureus* (МПК 128 мкг/мл для протестированных штаммов), а в концентрации 256 мкг/мл ингибировали образование биоплёнок всех штаммов. Экспрессия генов, связанных с биоплёнкой, была подавлена у бактерий, обработанных сульфатом цинка, по сравнению с необработанными клетками. Кроме того, сульфат цинка может ингибировать гемолитическую активность *S. aureus*, вызывая значительное снижение активности коагулазы и каталазы [20].

Устойчивость золотистого стафилококка к цинку тесно взаимосвязана с устойчивостью этих бактерий к метицилину. Распространённость устойчивости к цинку коррелировала с распространённостью метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Анализ выборки 476 изолятов MRSA от свиней из десяти европейских территорий на чувствительность к хлориду цинка с учётом ПЦР-теста на ген **czrC** (кодирует белок устойчивости к кадмию и цинку **C**) показал, что фенотипическая устойчивость к цинку (МПК >2 мМ) наблюдалась у 74 % ($n = 324$) и 42 % ($n = 39$) изолятов MRSA CC398. Почти все (99 %) цинк-резистентные штаммы типа MRSA содержали ген **czrC** [21].

Цинк и стрептококки

В метаанализе подтверждена антибактериальная активность цинка в отношении *Streptococcus mutans*: из 17 исследований только в двух не сообщалось об ингибирующем эффекте солей цинка. Антибактериальная активность соединений цинка в существенной мере зависит и от бактериального штамма, и от формы цинка. Например, при исследовании штамма *S. mutans* GS-5 МПК хлорида цинка составила 25 мкМ, а хлоргексидина — 0,8 мкМ. В то же время

при исследовании штамма *S. mutans* PTC-1683 МПК наночастиц оксида цинка составила 0,390 мкг/мл, а хлоргексидина — 2,5 мкг/мл [22].

Хлорид цинка, сульфат цинка и ацетат цинка, протестированные против *S. mutans* и *S. sobrinus* (кариесогенная бактерия), имели статистически достоверно меньшую зону подавления роста по сравнению с хлоргексидином ($p < 0,001$). Хлорид цинка характеризовался наибольшей зоной подавления роста против *S. sobrinus* ($20 \text{ мм} \pm 5,5$), сопоставимой с хлоргексидином ($22 \pm 4 \text{ мм}$) ($p > 0,05$) [23].

Цинк и другие виды бактерий

Эффективность различных комбинаций антибиотиков с сульфатом цинка *in vitro* против изолятов *P. aeruginosa* CCIN34519 от госпитализированных пациентов с инфекцией мочевыводящих путей указала на синергидное действие цинка с фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и норфлоксацин) и карбапенемом (сниженные значения МПК) и антагонизм с цефалоспорином (цефтриаксон), аминогликозидами (гентамицином и тобрамицином), о чём свидетельствуют повышенные значения МПК [23].

Ионы цинка также способствуют *торможению активности патогенных грибов*. Так, МПК соединений цинка в отношении *C. albicans* составила 1,0–2,4 мМ, в зависимости от штамма. Кандидоцидная активность составила 17,7–38,8 % и 23,7–47,0 % при концентрациях 1,0 и 10 мМ соответственно. Соединения цинка усиливают активность лизоцимов (фермент,

действующий как антисептик, разрушающий клеточные стенки бактерий и грибов и являющийся частью врождённого иммунитета) [24].

Заключение / Conclusion

Дифференцированное воздействие цинка на микробиом складывается из поддержки цинком полезной эндогенной микробиоты и экзогенных пробиотиков, усиления иммунитета организма-хозяина, выживаемости генетически-детерминированных штаммов с генами резистентности к цинку. При поступлении в организм в комбинации с полезными пробиотическими бактериями цинк оказывается предпочтительное воздействие именно на полезную эндогенную микробиоту. При этом происходит вытеснение патогенной микробиоты, причём вне зависимости от их генетического профиля (даже если последний и обеспечивает резистентность к цинку). Если же патогенная флора содержит описанные выше делеции генов резистентности к цинку (даже и при высоких концентрациях цинка) (ABC-транспортёров, АТФаз Р-типа, генов типов CDF, RND и др.), то комбинация цинка с пробиотиками будет резко снижать выживаемость таких штаммов патогенов. Цитрат цинка способствует поддержке иммунитета организма человека и одновременно повышает адаптивности входящих в комплекс лакто- и бифидобактерий (поддержка рибосомального синтеза белков и ремонта ДНК, прежде всего), формируется более выраженное противовоспалительное действие и иммунный ответ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Госзадания «Математические методы анализа данных и прогнозирования 2024–2028», Шифр: FFNG-2024-0003, № государственной регистрации: 124040200033-9.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

Funding

The work was carried out within the framework of the State Assignment "Mathematical Methods of Data Analysis and Forecasting 2024–2028", Code: FFNG-2024-0003, State Registration No.: 124040200033-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна — д. м. н, профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич — к. ф.-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
РИНЦ SPIN-код: 1375-1114

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Краснодар, Российская Федерация
e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-3190-1437>

Громов Андрей Николаевич — инженер-исследователь ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>
РИНЦ SPIN-код: 8034-7910

Семенов Владимир Александрович — д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>
РИНЦ SPIN-код: 9741-3771

Olga A. Gromova — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
RSCI SPIN code: 6317-9833

Ivan Yu. Torshin — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry), Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
RSCI SPIN code: 1375-1114

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, RAS corresponding member, Head of the Department of Pharmacology of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>

Andrey N. Gromov — research engineer, FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>
RSCI SPIN code: 8034-7910

Vladimir A. Semenov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>
RSCI SPIN code: 9741-3771

Список литературы / References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокин А.И. Фармакоинформационное исследование синергизма воздействия на микробиоту кишечника пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* CECT 7894 и цитрата цинка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(1):40-58. [Gromova OA, Torshin IYu, Sorokin AI. Pharmacoinformatic study of the synergistic effect of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* CECT 7894 and zinc citrate on the intestinal microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1):40-58. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-40-58.
2. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Mar;53 Suppl 1:S1-S41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
3. Микронутриенты и репродуктивное здоровье : руководство / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 826 с. [Micronutrients and Reproductive Health. Handbook. Gromova OA, Torshin IYu. 2nd revised and supplemented edition. GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-6786-2.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. и др. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адъювантной терапии острых респираторных заболеваний. *Терапия*. 2017;11(1):36-46. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, et al. The use of zinc and vitamin C for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory diseases. *Therapy*. 2017;11(1):36-46. (In Russ.)].
5. Громова О., Шилияев Р., Торшин И., и др. Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка С экстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):37-42. [Gromova O, Shilyaev R, Torshin I, et al. Various ways of the organic zinc salts administration with a colostrum in frequently and protractedly sick children. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(1):37-42. (In Russ.)].
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков развития плода. *Медицинский алфавит*. 2016;1(7):19-25. [Gromova OA, Torshin IYu. Zinc as a necessary element in the prevention of congenital malformations of the fetus. *Medical alphabet*. 2016;1(7):19-25. (In Russ.)].
7. Johanns VC, Epping L, Semmler T, et al. High-Zinc Supplementation of Weaned Piglets Affects Frequencies of Virulence and Bacteriocin Associated

Genes Among Intestinal *Escherichia coli* Populations. *Front Vet Sci*. 2020 Dec 16;7:614513. doi: 10.3389/fvets.2020.614513.

8. Li D, Achkar JP, Haritunians T, et al. A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):724-32. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051.

9. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 826 с. [Micronutrients and Reproductive Health. Handbook. Gromova OA, Torshin IYu. 2nd revised and supplemented edition. GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-6786-2.

10. Ammendola S, Pasquali P, Pistoia C, et al. High-affinity Zn²⁺ uptake system ZnuABC is required for bacterial zinc homeostasis in intracellular environments and contributes to the virulence of *Salmonella enterica*. *Infect Immun*. 2007 Dec;75(12):5867-76. doi: 10.1128/IAI.00559-07.

11. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии = Expert data analysis in molecular pharmacology / И. Ю. Торшин, О. А. Громова. Москва : МЦНМО, 2012. — 684 с. [Expert data analysis in molecular pharmacology. Torshin IYu, Gromova OA. Moscow. MCNMO. 2012. (In Russ.)]. ISBN 978-5-4439-0051-3.

12. Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретённого иммунитета. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):68-75. [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-68-75.

13. Almoudi MM, Hussein AS, Abu Hassan MI, Mohamad Zain N. A systematic review on antibacterial activity of zinc against *Streptococcus mutans*. *Saudi Dent J*. 2018 Oct;30(4):283-291. doi: 10.1016/j.sdentj.2018.06.003.

14. Reyes VC, Li M, Hoek EM, et al. Genome-wide assessment in *Escherichia coli* reveals time-dependent nanotoxicity paradigms. *ACS Nano*. 2012 Nov 27;6(11):9402-15. doi: 10.1021/nn302815w.

15. Crane JK, Cheema MB, Olyer MA, Sutton MD. Zinc Blockade of SOS Response Inhibits Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Genes

in Enteric Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Nov 21;8:410. doi: 10.3389/fcimb.2018.00410.

16. Joly B, Cluzel R. Rôle des métaux lourds et de leurs dérivés dans la sélection de bacilles à gram négatif résistants aux antibiotiques [The role of heavy metals and their derivatives in the selection of antibiotics resistant gram-negative rods (author's transl)]. *Ann Microbiol (Paris)*. 1975 Jul-Aug;126B(1):51-61. French.

17. Cerasi M, Ammendola S, Battistoni A. Competition for zinc binding in the host-pathogen interaction. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Dec 24;3:108. doi: 10.3389/fcimb.2013.00108.

18. Wątył J, Potocki S, Rowińska-Zyrek M. Zinc Homeostasis at the Bacteria/Host Interface-From Coordination Chemistry to Nutritional Immunity. *Chemistry*. 2016 Nov 2;22(45):15992-16010. doi: 10.1002/chem.201602376.

19. Neyrolles O, Mintz E, Catty P. Zinc and copper toxicity in host defense against pathogens: *Mycobacterium tuberculosis* as a model example of an emerging paradigm. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Nov 27;3:89. doi: 10.3389/fcimb.2013.00089.

20. Abdelraheem WM, Kamel HS, Gamil AN. Evaluation of anti-biofilm and anti-virulence effect of zinc sulfate on *Staphylococcus aureus* isolates. *Sci Rep*. 2024 Oct 28;14(1):25747. doi: 10.1038/s41598-024-75317-0.

21. Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol*. 2011 Jun 2;150(3-4):344-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.014.

22. Almoudi MM, Hussein AS, Mohd Sarmin NI, Abu Hassan MI. Antibacterial effectiveness of different zinc salts on *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*: An *in-vitro* study. *Saudi Dent J*. 2023 Nov;35(7):883-890. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.07.003.

23. Elkhatib W, Noreddin A. *In Vitro* Antibiofilm Efficacies of Different Antibiotic Combinations with Zinc Sulfate against *Pseudomonas aeruginosa* Recovered from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infection. *Antibiotics (Basel)*. 2014 Feb 17;3(1):64-84. doi: 10.3390/antibiotics3010064.

24. Kim Y, Chang JY, Kim YY, et al. Effects of Zinc Compounds on the Enzymatic Activities of Lysozyme and Peroxidase and Their Antifungal Activities. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Dec;202(12):5850-5862. doi: 10.1007/s12011-024-04110-x.