

© ШЕЙБАК В.М., 2015

ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА: ЦИНК И ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

ШЕЙБАК В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В обзоре представлены особенности структуры и свойств альбумина, их связь с антиоксидантной и транспортной функциями. Тиоловые группы альбумина вносят наибольший вклад в формирование общего пула тиолов плазмы и влияют на редокс-состояние осуществляя тиол-дисульфидный обмен и образуя смешанные дисульфиды с низкомолекулярными серосодержащими соединениями. Представлены данные о транспорте цинка и жирных кислот альбумином. Связывание альбумина со свободными жирными кислотами изменяет легко обмениваемый пул Zn^{2+} в плазме. Жирные кислоты способны модулировать сродство альбумина в отношении Zn^{2+} при физиологических уровнях жирных кислот, что влияет на обеспеченность тканей цинком и может вносить вклад в регуляцию состояний, сопровождающихся повышенным уровнем свободных жирных кислот. Показана конкуренция между альбумином и гликопротеинами плазмы за связывание свободных катионов цинка.

Ключевые слова: альбумин, жирные кислоты, цинк, гликопротеин.

Abstract.

This review deals with the features of the structure and properties of albumin, their relationship with the antioxidant and transport functions. Thiol groups of albumin mostly contribute to the formation of the common pool of plasma thiols and affect the redox state carrying out the thiol-disulfide exchange and forming mixed disulfides with low molecular weight sulfur-containing compounds. The data on the transport of fatty acids and zinc by albumin are presented. Albumin binding with free fatty acids changes readily exchangeable pool of Zn^{2+} in plasma. Fatty acids are able to modulate the affinity of albumin with respect to Zn^{2+} on physiological levels of fatty acids which affects the provision of tissues with zinc and may contribute to the regulation of conditions accompanied by the increased levels of free fatty acids. The competition between albumin and plasma glycoproteins for the binding of free zinc cations has been shown.

Key words: albumin, fatty acids, zinc, glycoprotein.

Сывороточный альбумин – наиболее распространенный белок в крови (составляет 60% от всех белков плазмы). Он состоит из одной полипептидной цепи ~ 66 кД и содержит три гомологичных домена (I–III), каждый из которых состоит из двух субдоменов (А и В) [1]. Обычно альбумин присутствует в крови в концентрации около ~ 600 мкМ. Функциями альбумина являются регуляция онкотического давления (80% обусловлено присутствием альбумина), связывание и транспорт эндогенных и экзогенных соединений, а также антиоксидантная функция. Считается, что он способствует сохранению рН крови [2]. Среди соединений, связываемых и транспортируемых альбумином, - билирубин, жирные кислоты,

катионы металлов и лекарственные препараты [3, 4]. Связывание лекарственных препаратов с альбумином оказывает влияние на их фармакокинетику. Свободный лекарственный препарат быстрее элиминируется, тогда как его связанная форма биологически не активна [5].

Транспортные свойства альбумина зависят от трехмерной структуры связывающих сайтов в его молекуле. Свободные радикалы кислорода и продукты их реакций с другими биомолекулами, например липоперекиси, влияют на конформацию альбумина, а следовательно, на его связывающие свойства. Изменения в плазме крови некоторых метаболитов, например глюкозы, также вызывают модификацию структуры альбумина [6]. Очевидно,

что окислительный стресс, возникающий при различных патологических состояниях, может оказывать влияние на трехмерную структуру альбумина, что, в свою очередь, будет влиять на течение патологического процесса.

Альбумин содержит 35 остатков цистеина, 34 из которых участвуют в образовании дисульфидных связей, в то время как цистеин-34 (Cys34) остается свободным [4]. У взрослого человека около 70–80% от общего количества Cys34 находится в восстановленной форме; 25% Cys34 образуют дисульфид с низкомолекулярными сульфгидрильными соединениями, такими как цистеин, гомоцистеин или глутатион; и небольшая фракция Cys34 окислена до серной или сернистой кислоты [7]. Еще одной возможной формой окислительной модификации Cys34 является нитрозилирование оксидом азота (NO). Наномолярные количества нитрозоальбумина обнаружены *in vivo* [8].

Тиоловые группы альбумина вносят наибольший вклад в формирование общего пула тиолов плазмы. Одновременное присутствие в плазме низкомолекулярных тиолов позволяет осуществлять тиол-дисульфидный обмен и образовывать смешанные дисульфиды с альбумином. Концентрация альбумина в плазме (до 700 мкМ) гораздо выше, чем концентрация в плазме цистеина (30–50 мкМ) или восстановленного глутатиона [9].

В нормальных условиях период существования альбумина составляет в среднем 27 дней [4], но скорость оборота альбумина может уменьшаться при некоторых патологических состояниях. Показано, что синтез альбумина снижается при заболеваниях печени, потеря альбумина увеличивается при нефротическом синдроме или различного рода энтеропатиях. При старении молекулы альбумина происходит окисление его функциональных групп, как следствие, изменяются транспортные и антиоксидантные функции. Альбумин и фибриноген являются основными белками-мишенями при окислительном стрессе в плазме [10]. Окисленные формы быстрее удаляются из плазмы [11].

Хотя альбумин не относится к классическим гликопротеинам, у здорового человека от 1 до 10% альбумина неферментативно гликозилируется [4]. Гликозилирование изменяет конформацию альбумина и его связывающие

свойства. Так, связывание билирубина гликозилированным альбумином уменьшается на 50%. При этом связывание ароматических аминокислот (триптофан) не изменяется.

Альбумин имеет связывающие сайты для катионов металлов, включая медь, никель, кальций, магний, цинк, кадмий, ртуть, алюминий, марганец и кобальт [4]. Медь, никель и кобальт привлекают особое внимание, поскольку их связывание носит достаточно специфический характер, особенно меди, константы сродства к которой достаточно высокие [12]. При ишемии-реперфузии структура альбумина изменяется, что вызывает потерю его связывающей Co^{2+} способности, приводя к образованию «ишемия-модифицированного альбумина». Потеря Co^{2+} может иметь клиническое значение при ишемии миокарда [13]. Обычно альбумин не связывает железо. Однако при различных патологиях уровень не-трансферин-связанного железа может повышаться [14].

Цинк в плазме и роль альбумина в транспорте цинка

Цинк как необходимый для организма животных микроэлемент был открыт в 1930-х годах, когда была показана потребность в нем для сохранения нормального роста и жизнеспособности мышей и крыс. Для человека важность цинка была показана в 1960-х годах. Доказано, что альбумин является основным транспортером Zn^{2+} в плазме млекопитающих.

Референтные значения концентрации общего цинка в плазме взрослого человека составляют $16,6 \pm 6,2$ мкМ. На пул цинка в плазме существенное влияние оказывает его поступление с пищей и ряд других факторов, например, его уровень в плазме снижается при инфекционных и воспалительных процессах, как часть острофазного ответа организма, а также после приема пищи. Общая скорость оборота Zn^{2+} плазмы достаточно существенна - кругооборот цинка в плазме составляет ~ 150 раз/день [15].

Идентифицированы общий и лабильный пулы цинка в плазме [16]. Концентрация свободного Zn^{2+} составляет около 1–3 нМ, т.е. почти весь цинк связан с высокомолекулярными соединениями плазмы. От 75 до 90% общего цинка плазмы связано с сывороточным

альбумином, и эта фракция по существу регулирует количество свободного цинка плазмы (обмениваемый пул цинка). Менее 1% общего цинка плазмы связано с низкомолекулярной фракцией [17], которая в основном содержит комплексы цинка с аминокислотами – гистидином и цистеином. Остальное количество цинка плазмы (около 10–20%) плотно связано с α 2-макроглобулином, составляя основу не-обмениваемого цинка в плазме, и ретинол-связывающим белком (около 2%).

Взаимодействие между альбумином и Zn^{2+} имеет особую важность для обеспечения тканей и органов этим микроэлементом. Исследования на перфузированном кишечнике крысы обнаружили, что альбумин осуществляет транспорт абсорбированного цинка в печень. Альбумин также облегчает потребление Zn^{2+} эндотелиальными клетками [18] и эритроцитами [19].

Жирные кислоты в плазме и роль альбумина в их транспорте

Свободные (не-эстерифицированные) коротко- и среднецепочечные жирные кислоты после потребления с пищей поступают в кровь [20]. Среди свободных жирных кислот плазмы доминируют длинноцепочечные (в основном С16 и С18) жирные кислоты, которые в основном образуются в результате липолиза триглицеридов жировой ткани [21]. После высвобождения в плазму они транспортируются альбумином [22]. Транспорт жирных кислот характеризуется быстрым оборотом с временем полусуществования 2–4 мин. Жирные кислоты являются источником энергии для многих тканей, таких как скелетные мышцы, кора почек, печень и миокард. При увеличении потребности в энергии различных тканей организма в жировой ткани активируется липолиз, что повышает биодоступность жирных кислот. Базальная концентрация жирных кислот составляет приблизительно 250–500 мкМ, большая часть которых поступает из абдоминальной подкожно-жировой клетчатки и только малая часть из интра-абдоминальной жировой ткани [23].

Хроническое увеличение содержания жирных кислот в плазме ассоциируется с различными заболеваниями, такими как рак, диабет, ожирение и часто сопровождается ги-

поальбуминемиию. Повышенный уровень жирных кислот в плазме ингибирует эффекты инсулина в жировой ткани, что вызывает еще большее увеличение в плазме жирных кислот. Физиологическое увеличение жирных кислот в плазме наблюдается при беременности. Полагают, что это связано с увеличением в плазме крови гормонов, обладающих липолитическим действием. Одновременно это способствует формированию периферической инсулинорезистентности и переключению метаболизма с окисления углеводов на окисление жирных кислот, что позволяет использовать максимальное количество глюкозы для развития плода.

В физиологических условиях от 0,1 до 6,0 молярных эквивалентов жирных кислот может быть связано с альбумином (K_d для связывания различных длинноцепочечных жирных кислот с сывороточным альбумином человека находится в пределах от 1,5 до 90 нМ). Кристаллографические исследования выявили по меньшей мере семь специфических сайтов связывания жирных кислот на альбумине человека (FA1–7), которые ассиметрично распределены по трем доменам [24]. Три сайта обладают высоким сродством (FA2, 4 и 5), а два других - средним (FA1 и FA3) [25]. Эти сайты характеризуются возможностью образования водородной связи между отрицательным зарядом жирной кислоты и положительно заряженными аминокислотными остатками, а также образованием других водородных связей, которые стабилизируют взаимодействие между белком и жирной кислотой. Два других слабых сайта (FA6 и FA7) также выявляются на рентгенологических структурах кристаллов, но они локализованы на поверхности белка и обладают слабо выраженными связывающими свойствами [24].

Альбумин осуществляет гомеостатическую связь между цинком и жирными кислотами

На конформацию Zn^{2+} -связывающего сайта на альбумине влияет присутствие жирной кислоты. За эти конформационные изменения отвечает сайт связывающий жирную кислоту. Он обладает более высоким сродством, в результате чего жирная кислота связывается с альбумином даже при соотно-

шении ниже 1:1. Обнаружена конкуренция за связывание с альбумином между Zn^{2+} и C14 жирной кислотой (мирилат). Повышение концентрации миристиновой кислоты ведет к значительному снижению связывания и стехиометрического соотношения Zn^{2+} /альбумин, в то время как сам Zn^{2+} не влияет на стехиометрическое связывание мирилата. Эти наблюдения указывают, что сродство к жирной кислоте существенно выше, чем к Zn^{2+} [26]. Вероятно, жирные кислоты способны модулировать сродство альбумина в отношении Zn^{2+} при физиологических уровнях жирных кислот, а не только в экстремальных условиях.

Модуляция жирными кислотами связывания и транспорта катионов металлов

Между гомеостазом, сигнальной функцией Zn^{2+} и энергетическим обменом существует ряд взаимозависимостей [26, 27]. Уровень свободного цинка влияет на концентрацию в плазме и биологическую активность инсулина, глюкагона [28, 29] и лептина [30]. В свою очередь, инсулин обеспечивает адекватный синтез альбумина. У пациентов с сахарным диабетом скорость синтеза альбумина снижена. Дополнительный вклад в этот эффект могут вносить особенности молекулярного транспорта жирных кислот альбумином.

Лептин, один из основных гормонов регулирующих липидный обмен, продуцируется в адипоцитах и контролирует расход и потребление энергии. Полагают, что именно этот гормон влияет на обеспеченность организма Zn^{2+} , регулируя потребление пищи [31]. При ожирении гиперлептинемия обычно сочетается с гипоцинкемией [32]. В свою очередь, цинк влияет на активность гормона адипонектина, который также секретируется адипоцитами, участвует в регуляции окисления жирных кислот и в формировании инсулинорезистентности [33]. Инсулин и адипонектин непосредственно взаимодействуют с ионами Zn^{2+} . Их олигомеризация, а следовательно, активность, зависят от присутствия свободных катионов Zn^{2+} . Липогенез (т.е. синтез жирных кислот и их эстерификация) в адипоцитах повышается *in vitro* в присутствии Zn^{2+} [32]. При стимуляции образования жировой ткани катионы Zn^{2+} активно транспортируются в адипоциты [34]. Повышение внутриклеточного Zn^{2+} может не-

посредственно влиять на сигнальную функцию лептина посредством торможения активности тирозинфосфатазы 1B, функция которой заключается в ингибировании фосфоинозитол-3-киназы, ключевого фермента в сигнальном пути лептина (и инсулина) [35].

Несмотря на то, что только ~2% молекул циркулирующего альбумина переносят катионы цинка, модуляция сродства к микроэлементу может иметь значительные последствия. Следует принимать во внимание две возможности: 1-я - снижение связывания с нагруженным жирными кислотами альбумином может приводить к изменению распределения обменяемого пула плазматического цинка и связыванию его с альтернативными белками; 2-я - сдвиг в распределении цинка может влиять на потребление цинка эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, вызовет цепную реакцию, изменяя активность клеточных процессов, в том числе пролиферативных и секреторных.

Транспорт цинка другими белками плазмы: активация богатых гистидином гликопротеинов

Богатый гистидином гликопротеин (HRG) представляет собой белок, массой 75 kD, присутствующий в плазме в микромолярных концентрациях (~ 1,5 мкМ). Структурно HRG состоит из двух N-терминальных доменов (N1 и N2), центрального богатого гистидином региона (HRR) и C-терминального домена [36]. Наличие в доменах шести дисульфидных связей позволяет HRG связывать множество молекул, включая плазминоген, фибриноген, тромбоспондин, IgG, гепарин(гепаран) сульфат, гем, рецепторы Fcγ и фосфолипиды [37-39]. Разнообразие лигандов позволяет относить HRG к регуляторам физиологических процессов, в частности свертывания крови.

HRG имеет высокое сродство к антикоагулянту гепарину, в результате чего ингибируется образование комплекса гепарин-анти-тромбин III. Этот комплекс отрицательным образом регулирует активированные коагулянты, такие как тромбин. Следовательно, взаимодействие HRG-гепарин оказывает прокоагуляторный эффект. Образование этого комплекса повышается в присутствии Zn^{2+} . Одной из характеристик HRG является нали-

чие большого количества аминокислот пролина и гистидина, каждый из которых составляет примерно 13% в полипептиде. Необычная последовательность Gly-His-His-Pro-His, позволяет осуществлять связывание широкого спектра катионов [40].

HRG способен связывать Cu^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+} . Связывание Zn^{2+} зависит от pH - меньшая степень связывания наблюдается при кислой pH. HRG способен конкурировать с альбумином за связывание с Zn^{2+} . Константы диссоциации для цинковых комплексов с альбумином ниже, чем с HRG (для альбумина человека $K_d=30-100$ нМ, для HRG $K_d=1-4$ мкМ). В нормальных условиях основная часть обменяемого пула Zn^{2+} связана с альбумином, что, вероятно, можно объяснить его более высокой концентрацией в плазме [40].

У человека HRG способен связывать до 10 молярных эквивалентов Zn^{2+} . Следовательно, возможно, что даже небольшие пертурбации могут приводить к сдвигу распределения Zn^{2+} между этими двумя белками. Полагают, что концентрация в плазме свободного Zn^{2+} может достигать уровней, способствующих образованию комплексов с HRG, особенно при высвобождении Zn^{2+} из α -гранул тромбоцитов при образовании тромба [41].

У лиц с гиперлипемией высвобождение легко обменяемого Zn^{2+} , вследствие преимущественного связывания жирных кислот с альбумином, может повышать образование HRG-гепариновых комплексов. Косвенные доказательства такой возможности имеются: гипоальбуминемия часто наблюдается при гиперкоагуляции. Некоторые жирные кислоты непосредственно могут влиять на агрегацию тромбоцитов и фибринолиз. Таким образом, этот механизм может участвовать в формировании состояния гиперкоагуляции, наблюдаемой при онкологических заболеваниях, диабете и метаболическом синдроме [42].

Перераспределение цинка между плазмой и другими компартментами

Доказано, что альбумин влияет на потребление Zn^{2+} клетками тканей. В эндотелиальных клетках свободный от цинка альбумин может захватываться клетками путем эндоцитоза. При этом альбумин, содержащий

связанные катионы Zn^{2+} , подвергается более интенсивному эндоцитозу, чем апопротеин. Следовательно, независимо от того, прямо или опосредовано участвует альбумин в потреблении Zn^{2+} клетками, его участие заключается в модуляции сродства к Zn^{2+} , что влияет на клеточное потребление данного микроэлемента, хотя, вероятно, существуют и другие механизмы, регулирующие клеточное потребление, включая увеличение экспрессии мембраносвязанных транспортеров цинка [43].

Таким образом, вследствие многочисленных взаимосвязей между цинком и липидами, при выявлении гипоцинкемии трудно разделить причину и следствие. Альбумин посредством связывания свободных жирных кислот влияет на перераспределение свободного Zn^{2+} , в связи с чем представляет интерес исследование вклада обеспеченности цинком в метаболическую регуляцию состояний, сопровождающихся повышенным уровнем свободных жирных кислот. Такие состояния описаны. Это длительная аэробная нагрузка [44], ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология [45, 46]. При всех этих состояниях наблюдается увеличение уровня свободных жирных кислот в плазме [47]. Активация потребления энергии ведет по меньшей мере к временному повышению уровня свободных жирных кислот, обеспечивая большую часть энергии, потребляемой, в частности, кардиомиоцитами. Более низкий уровень цинка в плазме, наблюдаемый при остром инфаркте миокарда [48] и хронической сердечной недостаточности [49], положительно коррелирует с высокими концентрациями свободных жирных кислот. Известно, что сывороточные уровни цинка резко снижаются в течение нескольких часов, а наименьшие значения регистрируются через 2-3 дня после инфаркта, после чего медленно возвращаются к нормальным значениям [50]. Следовательно, гипоцинкемию можно рассматривать не только как показатель обеспеченности цинком, но и как биомаркер нарушений липидного обмена.

Литература

1. Albumin-drug interaction and its clinical implication / K. Yamasaki [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2013 Dec. – Vol. 1830, N 12. – P. 5435-5443.

2. Merlot, A. M. Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein / A. M. Merlot, D. S. Kalinowski, D. R. Richardson // *Front Physiol.* – 2014 Aug. – Vol. 5. – P. 299.
3. Human serum albumin: from bench to bedside / G. Fanali [et al.] // *Mol. Asp. Med.* – 2012 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 209-290.
4. Oettl, K. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties / K. Oettl, R. E. Stauber // *Br. J. Pharmacol.* – 2007 Jul. – Vol. 151, N 5. – P. 580-590.
5. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin / M. Fasano [et al.] // *IUBMB Life.* – 2005 Dec. – Vol. 57, N 12. – P. 787-796.
6. Covalent adduction of human serum albumin by 4-hydroxy-2-nonenal: kinetic analysis of competing alkylation reactions / M. E. Szapacs [et al.] // *Biochemistry.* – 2006 Sep. – Vol. 45, N 35. – P. 10521-10528.
7. Turell, L. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes / L. Turell, R. Radi, B. Alvarez // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013 Dec. – Vol. 65. – P. 244-253.
8. Zhang, Y. S-nitrosothiols: cellular formation and transport / Y. Zhang, N. Hogg // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005 Apr. – Vol. 38, N 7. – P. 831-838.
9. Moriarty-Craige, S. E. Jones DP. Extracellular thiols and thiol/disulfide redox in metabolism / S. E. Moriarty-Craige, D. P. Jones // *Annu. Rev. Nutr.* – 2004. – Vol. 24. – P. 481-509.
10. Carbonyl stress induced by intravenous iron during haemodialysis / R. Michelis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003 May. – Vol. 18, N 5. – P. 924-930.
11. Oxidation of Arg-410 promotes the elimination of human serum albumin / Y. Iwao [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006 Apr. – Vol. 1764, N 4. – P. 743-749.
12. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia / D. Bar-Or [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 2001 Jan. – Vol. 268, N 1. – P. 42-47.
13. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome / F. S. Apple [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005 May. – Vol. 51, N 5. – P. 810-824.
14. Common presence of non-transferrin-bound iron among patients with type 2 diabetes / D. H. Lee [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006 May. – Vol. 29, N 5. – P. 1090-1095.
15. King, J. C. Zinc: an essential but elusive nutrient / J. C. King // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011 Aug. – Vol. 94, N 2. – P. 679-684.
16. Redistribution of labile plasma zinc during mild surgical stress in the rat / E. Kelly [et al.] // *Transl. Res.* – 2011 Mar. – Vol. 157, N 3. – P. 139-149.
17. Sitar, M. E. Human serum albumin and its relation with oxidative stress / M. E. Sitar, S. Aydin, U. Cakatay // *Clin. Lab.* – 2013. – Vol. 59, N 9/10. – P. 945-952.
18. Rowe, D. J. Albumin facilitates zinc acquisition by endothelial cells / D. J. Rowe, D. J. Bobilya // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 2000 Jul. – Vol. 224, N 3. – P. 178-186.
19. Zinc uptake by human erythrocytes with and without serum albumin in the medium / M. Gálvez [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2001. – Vol. 84, N 1/3. – P. 45-56.
20. In vivo absorption of medium-chain fatty acids by the rat colon exceeds that of short-chain fatty acids / J. R. Jorgensen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2001 Apr. – Vol. 120, N 5. – P. 1152-1161.
21. Lafontan, M. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue / M. Lafontan, D. Langin // *Prog. Lipid. Res.* – 2009 Sep. – Vol. 48, N 5. – P. 275-297.
22. Van der Vusse, G. J. Albumin as fatty acid transporter / G. J. van der Vusse // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2009. – Vol. 24, N 4. – P. 300-307.
23. Karpe, F. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation / F. Karpe, J. R. Dickmann, K. N. Frayn // *Diabetes.* – 2011 Oct. – Vol. 60, N 10. – P. 2441-2449.
24. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids / J. P. Barnett [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013 dec. – Vol. 1830, N 12. – P. 5456-5464.
25. Locating high-affinity fatty acid-binding sites on albumin by x-ray crystallography and NMR spectroscopy / J. R. Simard [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2005 Dec. – Vol. 102, N 50. – P. 17958-17963.
26. A molecular mechanism for modulating plasma Zn speciation by fatty acids / J. Lu [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012 Jan. – Vol. 134, N 3. – P. 1454-1457.
27. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects / L. Costarelli [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2010 May. – Vol. 21, N 5. – P. 432-437.
28. Rutter, G. A. Think zinc: new roles for zinc in the control of insulin secretion / G. A. Rutter // *Islets.* – 2010 Jan-Feb. – Vol. 2, N 1. – P. 49-50.
29. Regulation of glucagon secretion by zinc: lessons from the beta cell-specific Znt8 knockout mouse model / A. B. Hardy [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011 Oct. – Vol. 13, Sup. 1. – P. 112-117.
30. Chen, M. D. Zinc may be a mediator of leptin production in humans / M. D. Chen, Y. M. Song,

- P. Y. Lin // *Life Sci.* – 2000 Apr. – Vol. 66, N 22. – P. 2143-2149.
31. Shay, N.F. Neurobiology of zinc-influenced eating behavior / N. F. Shay, H. F. Mangian // *J. Nutr.* – 2000 May. – Vol. 130. – P. 1493-1499.
 32. Oh, Y. S. Effects of zinc on lipogenesis of bovine intramuscular adipocytes / Y. S. Oh, C. B. Choi // *J. Anim. Sci.* – 2004. – Vol. 17, N 10. – P. 1378-1382.
 33. Zinc enhances adiponectin oligomerization to octadecamers but decreases the rate of disulfide bond formation / D. B. Briggs [et al.] // *Biometals.* – 2012 Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 469-486.
 34. Zinc-transporter genes in human visceral and subcutaneous adipocytes: lean versus obese / K. Smidt [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007 Jan. – Vol. 264, N 1/2. – P. 68-73.
 35. Effect of maximal exercise on the short-term kinetics of zinc metabolism in sedentary men / S. L. Volpe [et al.] // *Br. J. Sports Med.* – 2007 Mar. – Vol. 41, N 3. – P. 156-161.
 36. Jones, A. L. Histidine-rich glycoprotein: a novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems / A. L. Jones, M. D. Hulett, C. R. Parish // *Immunol. Cell. Biol.* – 2005 Apr. – Vol. 83, N 2. – P. 106-118.
 37. Namuswe, F. Secondary interactions involving zinc-bound ligands: roles in structural stabilization and macromolecular interactions / F. Namuswe, J. M. Berg // *J. Inorg. Biochem.* – 2012 Jun. – Vol. 111. – P. 146-149.
 38. Jones, A. L. Histidine-rich glycoprotein binds to cell-surface heparan sulfate via its N-terminal domain following Zn²⁺ chelation / A. L. Jones, M. D. Hulett, C. R. Parish // *J. Biol. Chem.* – 2004 Jul. – Vol. 279, N 29. – P. 30114-30122.
 39. Poon, I. K. Histidine-rich glycoprotein is a novel plasma pattern recognition molecule that recruits IgG to facilitate necrotic cell clearance via FcγRI on phagocytes / I. K. Poon, M. D. Hulett, C. R. Parish // *Blood.* – 2010 Mar. – Vol. 115, N 12. – P. 2473-2482.
 40. Horne, M. K. Histidine–proline-rich glycoprotein binding to platelets mediated by transition metals / M. K. Horne, P. K. Merryman, A. M. Cullinane // *Thromb. Haemost.* – 2001 May. – Vol. 85, N 5. – P. 890-895.
 41. Vu, T. T. Zinc: an important co-factor in haemostasis and thrombosis / T. T. Vu, J. C. Fredenburgh, J. I. Weitz // *Thromb. Haemost.* – 2013 Mar. – Vol. 109, N 3. – P. 421-430.
 42. Congenital analbuminaemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review / B. G. Koot [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2004 Nov. – Vol. 163, N 11. – P. 664-670.
 43. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases / C. Devirgiliis [et al.] // *Mutat. Res.* – 2007 Sep. – Vol. 622, N 1/2. – P. 84-93.
 44. Effect of maximal exercise on the short-term kinetics of zinc metabolism in sedentary men / S. L. Volpe [et al.] // *Br. J. Sports Med.* – 2007 Mar. – Vol. 41, N 3. – P. 156-161.
 45. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes / M. Soinio [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007 Mar. – Vol. 30, N 3. – P. 523-528.
 46. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc / J. Jansen [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2012 Nov. – Vol. 23, N 11. – P. 1458-1466.
 47. Boden, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids / G. Boden // *Curr. Opin. Endocrinol. Obes.* – 2011 Apr. – Vol. 18, N 2. – P. 139-143.
 48. Longitudinal study of serum copper and zinc levels and their distribution in blood proteins after acute myocardial infarction / E. Gomez [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2000 Jun. – Vol. 14, N 2. – P. 65-70.
 49. Foster, M. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus / M. Foster, S. Samman // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010 Nov. – Vol. 13, N 10. – P. 1549-1573.
 50. Serum zinc concentration in acute myocardial infarction / T. Katayama [et al.] // *Angiology.* – 1999 Jun. – Vol. 41, N 6. – P. 479-485.

Поступила 02.02.2015 г.

Принята в печать 03.04.2015 г.

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра биологической химии. E-mail: vsheibak@gmail.com – Шейбак Владимир Михайлович.