

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ДИСБАЛАНС ЦИНКА И МЕДИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

А.А. Тиньков^{1,2,3*}, А.А. Скальный³, А.Л. Мазалецкая¹, Л.Н. Чернова³,
Ю.Е. Уварова¹, К.А. Александрова¹

¹ Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, г. Ярославль

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

³ Российский университет дружбы народов, Москва

РЕЗЮМЕ. Целью настоящего исследования явилось определение уровня цинка и меди в сыворотке крови, моче и волосах детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) дошкольного и раннего школьного возраста. В исследовании приняли участие 50 детей с СДВГ (4–9 лет), а также 50 здоровых детей. Концентрации цинка и меди в сыворотке крови, моче и волосах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Установлено, что дети, страдающие СДВГ, характеризуются достоверным 8% ($p = 0,001$) снижением уровня цинка в сыворотке крови. Уровень меди в волосах детей с СДВГ характеризовался достоверным 16% ($p = 0,039$) снижением по сравнению с контрольными показателями. Содержание металлов в моче являлось относительно стабильным. Значения соотношения Cu/Zn в сыворотке крови пациентов с СДВГ превышали контрольные показатели на 12% ($p = 0,003$). Наблюдаемое 15%-ное снижение значений соотношения Cu/Zn в моче приближалось к достоверному ($p = 0,080$), что может являться отражением преимущественной экскреции цинка по сравнению с медью. В регрессионной модели после поправки на вариабельность пола, возраста, массы тела и роста детей содержание цинка ($\beta = -0,277$; $p = 0,027$) и соотношение Cu/Zn ($\beta = -0,536$; $p = 0,008$) в волосах, а также уровень Zn в моче ($\beta = 0,418$; $p = 0,049$) были достоверно связаны с наличием СДВГ. Результаты проведенного исследования указывают на возможную роль дефицита цинка в развитии СДВГ, причем в качестве одной из причин дефицита может рассматриваться интенсификация экскреции металла.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цинк, медь, нарушения нервно-психического развития, гиперактивность, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является одним из наиболее широко распространенных нарушений нервно-психического развития, характеризующийся частотой от 2 до 18% (Rowland et al., 2002). Более того, 66% детей с СДВГ имеют как минимум одно сопутствующее психическое нарушение (Reale et al., 2007), что существенно снижает качество жизни как детей (Danckaerts et al., 2010), так и взрослых (Agarwal et al., 2012).

Несмотря на то, что генетические факторы определяют до 80% случаев СДВГ, значительную роль играет взаимодействие между генетикой и факторами окружающей среды (Froehlich et al., 2011). В частности, неблагоприятное воздействие

окружающей среды может опосредовать 10–40% случаев СДВГ (Sciberras et al., 2017). Преждевременные роды, курение во время беременности (Sciberras et al., 2017), загрязнение окружающей среды (Kim et al., 2011) в значительной степени предрасполагают к развитию СДВГ.

Питание является одним из факторов, оказывающих достоверное влияние на развитие СДВГ. В частности, содержание микронутриентов в рационе характеризуется обратной взаимосвязью с риском СДВГ (Zhou et al., 2016) вследствие их роли в развитии и функционировании мозга. В то же время данные об обеспеченности детей с СДВГ эссенциальными микроэлементами достаточно противоречивы. Показано, что недостаточное поступление цинка с пищей и сни-

* Адрес для переписки:

Тиньков Алексей Алексеевич

E-mail: tinkov.a.a@gmail.com

жение его уровня в организме может существенно влиять на развитие СДВГ (Arnold et al., 2005). Имеются единичные указания на потенциальную эффективность использования цинка в лечении СДВГ (Ghanizadeh, Berk, 2013). Учитывая роль цинка в физиологии поведенческих реакций, оценка обмена данного металла у детей с СДВГ представляет значительный интерес.

Медь – эссенциальный металл, принимающий участие в развитии центральной нервной системы. Однако в условиях избытка этого элемента может реализовываться нейротоксический эффект. При этом роль меди в развитии нарушений нервно-психического развития, в первую очередь, расстройств аутистического спектра, в значительной степени обуславливается ее антагонизмом с цинком. В этой связи одномоментное определение уровня цинка и меди в индикаторных биосубстратах может являться информативным показателем функционального антагонизма между металлами. В частности, соотношение медь/цинк рассматривается в качестве интегрального маркера метаболического риска и воспаления (Malavolta et al., 2010).

Цель исследования – определение уровня цинка и меди в сыворотке крови, моче и волосах детей с СДВГ дошкольного и раннего школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 50 детей с клинически верифицированным СДВГ в возрасте от 4 до 9 лет, а также 50 здоровых детей, соответствующих пациентам по полу, возрасту и антропометрическим характеристикам, и являющиеся контролем. Использование данного подхода

обеспечило отсутствие достоверных различий в демографических и антропометрических характеристиках между группами наблюдения и контроля (табл. 1). Важность поправки на массу тела при оценке уровня цинка у детей с СДВГ обусловлена возможным влиянием нарушений метаболизма (в первую очередь ожирения) и роста (задержка физического развития) на обмен цинка (Yang et al., 2015). Чтобы избежать влияния возможных сторонних факторов, использованы следующие критерии исключения: а) наличие других нервно-психических заболеваний; б) эндокринные нарушения (ожирение, диабет); в) металлические импланты, в том числе брекеты; г) проживание близ промышленных источников загрязнения окружающей среды; д) пассивное курение; е) острые инфекции, травмы.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, установленными Хельсинкской декларацией (1964 г.) и ее последующими поправками. Перед включением в настоящее исследование было получено письменное информированное согласие родителей на участие детей в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом (Ярославский государственный университет, Ярославль, Россия).

Для комплексной оценки обмена цинка и меди проводили химический анализ образцов сыворотки крови, мочи и волос обследуемых. Полученные результаты позволяют определить не только краткосрочные, но и долгосрочные тенденции в изменении элементного статуса (Skalnaya, Skalny, 2018).

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики детей, участвующих в исследовании

Параметр	Контроль	СДВГ	<i>p</i> value
Возраст, лет	6,17 ± 1,70	6,17 ± 1,70	0,999
Пол:			
мужской, <i>n</i> (%)	28 (47%)	29 (50%)	0,857
женский, <i>n</i> (%)	30 (53%)	29 (50%)	
Масса тела, кг	23,71 ± 7,16	23,14 ± 7,34	0,803
Рост, см	122,39 ± 12,91	119,25 ± 19,56	0,849
ИМТ	15,57 ± 2,29	15,76 ± 2,54	0,644

Примечание: данные представлены в виде Mean ± SD для количественных показателей, а также *n* (%) для категориальных.

Образцы волос в количестве 0,05–0,1 г забирали с затылочной части головы с использованием ножниц из нержавеющей стали, предварительно обработанных этанолом. Для анализа использовали только проксимальные части прядей, менее подверженные экзогенному загрязнению. Образцы волос до момента анализа хранили при 25 °С в бумажных конвертах.

Образцы цельной крови, полученные из локтевой вены, подвергали центрифугированию при 1600 g в течение 10 мин для получения сыворотки. Для анализа использовали лишь образцы сыворотки без признаков гемолиза. Образцы сыворотки и мочи до момента проведения анализа хранили при –70 °С.

В лаборатории образцы волос подвергали предварительному промыванию в ацетоне и дистиллированной деионизированной воде (18 MΩ·cm) последующим микроволновым разложением в присутствии азотной кислоты в системе Berghof SpeedWave-4 DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Германия) при частоте 2.46 GHz и мощности 1450 W.

Пробоподготовка образцов мочи и сыворотки крови включала разведение (1:15 об.) подкисленным дилуэтом (pH = 2.0), содержащим в дистиллированной деионизированной воде (18 MΩ·cm) 1%-ный 1-бутанол (Merck KGaA, Darmstadt, Германия), 0,1%-ный Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США) и 0,07%-ную азотную кислоту (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США).

Концентрации цинка и меди в сыворотке крови (мкг/мл), моче (мкг/мл) и волосах (мкг/г) определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре NexION 300D (PerkinElmer Inc., Shelton, CT 06484, США), оснащенный аутосемплером ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Калибровку ИСП-МС системы проводили с использованием стандартных растворов цинка и меди (0–50 мкг/л), приготовленных на основе Data Acquisition Standards Kit (PerkinElmer Inc., CT, США). Помимо этого, 10 мг/л растворы иттрия и родия (Yttrium (Y) and Rhodium (Rh) Pure Single-Element Standards (PerkinElmer Inc. Shelton, CT, США)) были использованы для внутренней стандартизации.

Контроль качества лабораторных анализов выполняли с использованием сертифицированных референтных (CRM) образцов волос

GBW09101 (Shanghai Institute of Nuclear Research, PRC), плазмы крови ClinChek® Plasma Control и мочи ClinChek® Urine Control (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Германия). Фактические значения соответствовали сертифицированным интервалам на всем протяжении исследования. Соответствие фактических значений сертифицированным для всех субстратов варьировало от 87 до 107%.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, ОК, США). По результатам теста Шапиро–Уилка установлено, что данные о сывороточной концентрации металлов характеризовались гауссовским распределением, тогда как распределение данных об уровне цинка и меди в волосах и сыворотке являлось отличным от гауссовского. В этой связи в качестве описательных статистик использовали величины арифметической средней и соответствующие значения среднеквадратического отклонения (Mean ± SD) для сыворотки, а также медиану и межквартильные интервалы (Median (IQR)) для волос и мочи.

Достоверность погрупповых различий оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test) для данных, характеризующихся нормальным и отличным от нормального распределениями соответственно. Для оценки взаимосвязи между наличием СДВГ и уровнем цинка и меди в индикаторных биосубстратах использовали множественный регрессионный анализ (multiple linear regression).

В модели 1 в качестве независимых «предикторов» использовали значения содержания меди и цинка в сыворотке крови, моче и волосах, тогда как в модели 2 осуществляли поправку на вариабельность демографических (пол, возраст) и антропометрических (рост, масса тела) показателей. С использованием параметров, включенных в модель 1, проведен дискриминационный анализ (discriminant analysis). Применяемые тесты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что дети, страдающие СДВГ, характеризуются достоверным 8%-ным снижением уровня цинка в сыворотке крови на фоне относительно стабильных концентраций меди (табл. 2).

Таблица 2. Содержание меди и цинка в индикаторных биосубстратах детей с СДВГ и контрольных обследуемых

Биосубстрат	Элемент	Контроль	СДВГ	p value
Сыворотка, мкг/мл	Cu	1,187 ± 0,198	1,226 ± 0,238	0,554
	Zn	1,013 ± 0,175	0,928 ± 0,095	0,001*
Волосы, мкг/г	Cu	12,15 (9,63–17,23)	10,17 (8,33–12,72)	0,039*
	Zn	135,2 (95,3–174)	121,7 (92,8–151,7)	0,509
Моча, мкг/мл	Cu	0,017 (0,013–0,023)	0,018 (0,012–0,025)	0,925
	Zn	0,515 (0,327–0,612)	0,525 (0,354–0,863)	0,408

Примечание: данные представлены в виде Mean ± SD (сыворотка) и Median (IQR) (волосы, моча); * – достоверность различий при $p < 0,05$ согласно one-way ANOVA (сыворотка) или Mann–Whitney U-test (волосы, моча).

Таблица 3. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи между уровнем цинка и меди в индикаторных биосубстратах и наличием СДВГ в качестве зависимого параметра («0» – нет, «1» – есть)

Параметр		Модель 1		Модель 2	
		β	p	β	p
Сыворотка	Cu	-0,137	0,703	-0,100	0,785
	Zn	-0,103	0,682	-0,129	0,617
	Cu/Zn	0,343	0,400	0,306	0,464
Волосы	Cu	0,330	0,077	0,333	0,083
	Zn	-0,286	0,019 *	-0,277	0,027 *
	Cu/Zn	-0,518	0,008 *	-0,536	0,008 *
Моча	Cu	-0,320	0,119	-0,337	0,108
	Zn	0,400	0,053	0,418 *	0,049 *
	Cu/Zn	0,205	0,223	0,208	0,224
Возраст, лет		–	–	0,060	0,612
Пол, муж		–	–	-0,076	0,409
Масса тела, кг		–	–	-0,039	0,789
Рост, см		–	–	-0,088	0,556
Multiple R		0,472		0,489	
Multiple R ²		0,222		0,239	
Adjusted R ²		0,158		0,144	
p		0,001 *		0,005 *	

Примечание: данные представлены в виде коэффициента регрессии (β) и соответствующих значений p; * – взаимосвязь достоверна при $p < 0,05$.

Интересно, что при анализе волос были выявлены иные особенности. В частности, уровень меди в волосах детей с СДВГ характеризовался достоверным 16%-ным снижением по сравнению с контрольными показателями. Несмотря на 10%-ное снижение уровня цинка, данные различия не являлись статистически значимыми. Наиболее стабильным оказалось содержание металлов в моче. В частности, увеличение концентрации меди в моче детей с СДВГ на 6% по

сравнению с здоровыми обследуемыми не являлось достоверным.

При оценке взаимоотношений между уровнями металлов в индикаторных биосубстратах (рис. 1) установлено, что значения соотношения Cu/Zn в сыворотке крови пациентов с СДВГ превышали контрольные показатели на 12%. Напротив, значения соотношения Cu/Zn в волосах также не характеризовались групповыми достоверными различиями. В то же время наблюдаемое

15%-ное снижения значений соотношения Cu/Zn в моче приближалось к достоверной, что может являться отражением преимущественной экскреции цинка по сравнению с медью.

Результаты регрессионного анализа расходятся с данными погруппового сравнения. В частности, в модели, включающей уровень цинка, меди и соотношения Cu/Zn в сыворотке крови, моче, а также волосах (модель 1), содержание цинка и соотношение Cu/Zn характеризовались достоверной отрицательной взаимосвязью с наличием СДВГ. После поправки (модель 2) на вариабельность пола, возраста, массы тела и роста детей, содержание цинка и соотношение Cu/Zn в волосах оставались достоверно связаны с наличием СДВГ. В то же время концентрация цинка в моче характеризовалась положительной взаимосвязью с наличием синдрома. Стоит отметить, что регрессионные модели 1 и 2 обуславливали соответственно до 16 и 14% вариабельности зависимого параметра (наличие СДВГ).

Дискриминантный анализ продемонстрировал, что включение в модель уровня цинка, меди и соотношения Cu/Zn в сыворотке крови, моче, а также волосах, позволяет достоверно ($p = 0,043$) разделить случаи и контроль.

Полученные данные свидетельствуют о преимущественном нарушении обмена цинка, который определяет дисбаланс между цинком и медью у детей с СДВГ. В частности, снижение уровня цинка в сыворотке крови указывает на выраженные системные нарушения обмена данного металла, в то время как взаимосвязь между концентрацией цинка в моче и СДВГ свидетельствует о роли повышенной экскреции в формировании недостатка металла. Несмотря на отсутствие достоверных погрупповых различий, результаты регрессионного анализа свидетельствуют об ассоциации СДВГ со снижением обеспеченности организма цинком в долгосрочном периоде, о чем свидетельствует отрицательная взаимосвязь между наличием СДВГ и содержанием цинка в волосах. Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных работ, однако впервые характеризуют комплексность нарушений обмена цинка у детей с СДВГ.

Ранее проведенные данные свидетельствуют о высокой частоте (до 60%) дефицита цинка у детей с СДВГ (Elbaz et al., 2016). Так, низкая концентрация цинка в крови ассоциирована с по-

вышенным риском развития СДВГ (Zhou et al., 2016). В одном из последних исследований Yang с соавторами (2019) выявил не только относительное снижение уровня цинка у детей с СДВГ по сравнению с контролем, но и увеличение числа детей с концентрацией цинка ниже нормальных значений (Yang et al., 2019). Снижение сывороточной концентрации цинка также связано с нарушением внимания, гиперактивностью (Mahmoud et al., 2011), беспокойством и другими поведенческими нарушениями (Oner et al., 2010). Уровень цинка в сыворотке крови также коррелировал с родительской и учительской оценкой невнимательности, хотя достоверность взаимосвязи терялась после поправки на возраст, пол, тип заболевания, а также доходы семьи (Arnold, DiSilvestro, 2005). Вместе с тем у детей с СДВГ дефицит цинка был ассоциирован с нарушением вызванных потенциалов в теменной и лобной долях, что указывает на потенциальную роль дефицита цинка в нарушении обработки информации при СДВГ (Yorbik et al., 2008).

Потенциальная роль цинка и его дефицита в развитии СДВГ также подтверждается исследованиями, указывающими на эффективность его применения. Так, в отдельных работах показано повышение эффективности лечения с использованием метилфенидата при его комбинации с цинком (Akhondzadeh et al., 2004; Arnold et al., 2011), хотя имеющиеся данные достаточно противоречивы (Arnold, DiSilvestro, 2005). Более того, обеспеченность организма цинком оказывает значительное модулирующее влияние на эффективность фармакотерапии (Arnold et al., 2000).

Данные наблюдения косвенно указывают на роль цинка в патогенезе СДВГ (Dodig-Curković et al., 2009). Роль цинка и его дефицита может быть опосредована регуляцией активности транспортера дофамина вследствие наличия цинк-связывающих участков на молекуле последнего (Lepping, Huber, 2010). Более того, один из факторов транскрипции типа цинковых пальцев действует в качестве фактора регуляции дофаминового рецептора, регулируя активность промоторов дофаминового рецептора (Hwang et al., 2001).

Несмотря на отсутствие выраженных нарушений обмена меди в организме детей с СДВГ, было выявлено достоверное повышение значений соотношения Cu/Zn в сыворотке крови. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования Viktorinova с соавторами, которые

также установили взаимосвязь между величиной Cu/Zn и родительской и учительской оценками невнимательности у детей с СДВГ (Viktorinova et al., 2016). Данные о непосредственных механизмах дисбаланса меди и цинка в патогенезе СДВГ отсутствуют, тем не менее справедливо предположить, что вовлеченные механизмы могут, по крайней мере, частично соответствовать таковым при аутизме, включая модуляцию окислительного стресса и передачи сигнала в головном мозге (Bjørklund, 2013). Данное предположение косвенно подтверждается патогенетической связью СДВГ и расстройств аутистического спектра (Kern et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на возможную роль дефицита цинка в развитии СДВГ, причем в качестве одной из причин дефицита может рассматриваться интенсификация экскреции металла. Учитывая значение цинка для функционирования центральной нервной системы как в пренатальном, так и постнатальном периоде, можно предположить, что персонализированная коррекция обмена цинка у детей может снизить выраженность поведенческих нарушений. В то же время необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление молекулярных механизмов участия цинка в патогенезе СДВГ и других нервно-психических нарушений.

Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта № 19-013-00528.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Agarwal R., Goldenberg M., Perry R., Ishak W.W. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Innov Clin Neurosci.* 2012; 9:10.

Akhondzadeh S., Mohammadi M.R., Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry.* 2004; 4:9.

Arnold L.E., DiSilvestro R.A. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005; 15:619–627.

Arnold L.E., DiSilvestro R.A., Bozzolo D., Bozzolo H., Crowl L., Fernandez S., Joseph E. Zinc for attention-deficit/hyperactivity disorder: placebo-controlled double-blind pilot trial alone and combined with amphetamine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011; 21:1–19.

Arnold L.E., Pinkham S.M., Votolato N., Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000; 10: 111–117. <https://doi.org/10.1089/cap.2000.10.111>.

Bjørklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp.* 2013; 73:225–236.

Danckaerts M., Sonuga-Barke E.J., Banaschewski T., Buitelaar J., Döpfner M., Hollis C., Taylor E. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 19:83–105.

Dodig-Curković K., Dovhanj J., Curković M., Dodig-Radić J., Degmečić D. The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children. *Acta Med Croatica.* 2009; 63:307–313.

Elbaz F., Zahra S., Hanafy H. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egypt J Med Hum Genet.* 2016; 18:153–163.

Froehlich T.E., Anixt J.S., Loe I.M., Chiridiatgumchai V., Kuan L., Gilman R.C. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13:333.

Ghanizadeh A., Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(1):122.

Hwang C.K., D'Souza U.M., Eisch A.J., Yajima S., Lambers C.H., Yang Y., Mouradian M.M. Dopamine receptor regulating factor, DRRF: a zinc finger transcription factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:7558–7563.

Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Geier M.R., Deth R.C. Are ASD and ADHD a continuum? A comparison of pathophysiological similarities between the disorders. *J Atten Disord.* 2015; 19:805–827.

Kim J.W. Environmental risk factors for attention deficit hyperactivity disorder and implications for clinical practice. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 22:10–15.

Lepping P., Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs.* 2010; 24:721–728.

Mahmoud M.M., El-Mazary A.A.M., Maher R.M., Saber M.M. Zinc, ferritin, magnesium and copper in a group of Egyptian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Ital J Pediatr.* 2011; 37:60.

Malavolta M., Giaccon R., Piacenza F., Santarelli L., Cipriano C., Costarelli L., Lattanzio F. Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology.* 2010; 11:309–319.

Oner O., Oner P., Bozkurt O.H., Odabas E., Keser N., Karadag H., Kızılgün M. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010; 41:441–447.

Reale L., Bartoli B., Cartabia M., Zanetti M., Costantino M.A., Canevini M.P. Lombardy ADHD Group, Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents

with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26:1443–1457.

Rowland A.S., Lesesne C.A., Abramowitz A.J. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Mental Retard Dev Disab Res Rev*. 2002; 8:162–170.

Sciberras E., Mulraney M., Silva D., Coghill D. Prenatal risk factors and the etiology of ADHD – review of existing evidence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; 19:1.

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential trace elements in human health: a physician's view. Publishing House of Tomsk State University, Tomsk, 2018.

Viktorinova A., Ursinyova M., Trebaticka J., Uhnakova I., Durackova Z., Masanova V. Changed plasma levels of zinc and copper to zinc ratio and their possible associations with parent-and

teacher-rated symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2016; 169:1–7.

Yang R., Gao W., Li R., Zhao Z. Were Plasma Trace Element Levels Changed in the Children with ADHD? *Biol Trace Elem Res*. 2015; 168(2):516.

Yang R., Zhang Y., Gao W., Lin N., Li R., Zhao Z. Blood levels of trace elements in children with attention-deficit hyperactivity disorder: results from a case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 187:376–382.

Yorbik O., Ozdag M.F., Olgun A., Senol M.G., Bek S., Akman S. Potential effects of zinc on information processing in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32:662–667.

Zhou F., Wu F., Zou S., Chen Y., Feng C., Fan G. Dietary, nutrient patterns and blood essential elements in Chinese children with ADHD. *Nutrients*. 2016; 8:352.

ZINC AND COPPER IMBALANCE IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY

A.A. Tinkov^{1,2,3}, A.A. Skalny³, A.L. Mazaletskaya¹, L.N. Chernova³, Yu.E. Uvarova¹, K.A. Aleksandrova¹

¹ Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, Sovetskaya St., 14, Yaroslavl, 150000, Russia

² First Sechenov Moscow State Medical University, 19c1, Bolshaya Pirogovskaya Street, Moscow, 119146, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklai Street, 6, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. The objective of the study was investigation of serum zinc (Zn) and copper (Cu) levels in blood serum, urine, and hair of preschool and primary school aged children with attention deficit/hyperactivity (ADHD) syndrome. A total of 50 children aged 4–9 y.o. with ADHD as well as 50 neurotypical controls were involved in the study. Assessment of serum Zn and Cu levels was performed using ICP-MS. It is demonstrated that children with ADHD are characterized by a significant 8% ($p = 0.001$) decrease in serum Zn levels. In the case of hair, copper levels were 16% ($p = 0.039$) lower than the control values. Urinary metal concentrations were relatively stable. Serum Cu/Zn ratio in ADHD exceeded the control values by 12% ($p = 0.003$). The observed 15% decrease in urinary Cu/Zn ratio was nearly significant ($p = 0.080$), being indicative of predominant increase in zinc excretion in comparison to copper. In regression models adjusted for age, gender, body weight and height, hair Zn ($\beta = -0.277$; $p = 0.027$) and Cu/Zn ratio ($\beta = -0.536$; $p = 0.008$), as well as urinary Zn levels ($\beta = 0.418$; $p = 0.049$) were significantly associated with ADHD. Therefore, the obtained data indicate the potential role of zinc deficiency in ADHD, with increased zinc loss being considered as the potential factor leading to reduced Zn status.

KEYWORDS: zinc, copper, neurodevelopmental disorders, hyperactivity, inductively-coupled plasma mass spectrometry.