

## ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЦИНКА КАК ЭССЕНЦИАЛЬНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА

С.А. Лебедева<sup>1</sup>, П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)<sup>2</sup>,  
В.О. Рычка<sup>1</sup>, Ю.В. Жаров<sup>1</sup>, Д.С. Заворина<sup>1</sup>, С.В. Козин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> ГБУЗ «Ленинградская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 353740, Краснодарский край, Ленинградский район, станция Ленинградская, ул. им. 302 Дивизии, д. 24

**РЕЗЮМЕ.** В настоящее время известно более 3000 уникальных цинковых белков, играющих важную роль в многочисленных физиологических процессах, включая репарацию и регенерацию кожи. Процесс ранозаживления включает несколько фаз: гемостаз, воспаление, пролиферацию клеток, реэпителизацию, грануляцию и ангиогенез, ремоделирование матрикса и образование рубцов. Физиологическая роль цинка во всех этих фазах не вызывает сомнений. В многокомпонентном каскадном механизме ранозаживления важно противовоспалительное, мембраностабилизирующее и эпителизирующее действие цинка. В настоящее время изучена роль этого микроэлемента в тромбоцитарном и сосудистом гемостазе и показано, что наряду с ионами кальция цинк повышает активность и агрегацию тромбоцитов и участвует в формировании фибринового сгустка. Многочисленные исследования демонстрируют участие цинка в работе иммунной системы, а также его влияние на продукцию цитокинов путем снижения активации ядерного фактора карра В (NF-κB), однако механизмы регуляции NF-κB пути до конца не ясны. Таким образом, несмотря на то что дерматотропное действие цинка очевидно, его роль в процессе восстановления кожных покровов до конца не изучена и имеет много «белых пятен». В настоящем обзоре представлен анализ научных работ, в которых изучается участие цинка в молекулярных механизмах ранозаживления. Показано, что роль цинка опосредована цинксодержащими белками, понимание роли которых остается одной из приоритетных задач, актуальной для терапии раневых повреждений кожи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** воспаление, гемостаз, кожа, пролиферация тканей, рана, ранозаживление, ремоделирование матрикса, цинк.

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения кожных покровов разной степени неизбежно появляются в жизни каждого человека. Ссадины, порезы, открытые ранения создают контакт стерильной внутренней среды организма с внешним миром, что приводит к развитию инфекционного процесса. В ходе эволюции у человека выработались сложные механизмы ранозаживления, направленные на ограничение доступа инфекционных агентов к кровяному руслу и защиту от потери крови. В их реализации особую роль играют микроэлементы, в первую очередь, цинк. В настоящее время проводится целый ряд исследований по изучению его влия-

ния на свертываемость крови, процессы пролиферации и регенерации поврежденной ткани, однако молекулярные механизмы этого процесса до конца не изучены и имеют много «белых пятен». Данный обзор сосредоточен на одной из многочисленных граней рассматриваемой проблемы и посвящен анализу научных работ, в которых изучается вклад цинка в молекулярные механизмы заживления раны.

## ЦИНК: ВСАСЫВАНИЕ, ГОМЕОСТАЗ, ТРАНСПОРТ

**Цинк (Zn)** является одним из самых распространенных микроэлементов в организме че-

\* Адрес для переписки:  
Лебедева Светлана Анатольевна  
E-mail: lebedeva502@yandex.ru

ловека, уступая по количественному содержанию только железу. Эссенциальная роль в метаболизме определяется тем, что он входит в состав более 3000 ферментных систем и выступает в качестве сигнальной молекулы, регулирующей множество метаболических путей в самых различных клетках. Поддержание адекватного уровня ионов цинка происходит благодаря приему внутрь пищи или пищевых добавок с цинком. Следовательно, в результате снижения поступления в организм, нарушения всасывания, увеличения потери цинка, повышения потребности организма в нем или в результате развития некоторых заболеваний может развиться цинковая недостаточность.

**Всасывание.** Наиболее интенсивное всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Поглощение цинка щеточной камеркой энтероцитов происходит с помощью транспортных белков. Затем ионы экскретируются с базолатеральной стороны в кровеносную систему, где связываются преимущественно с альбумином и транспортируются по всему организму.

**Гомеостаз.** Несмотря на участие во многих физиологических процессах, количество метаболически активного цинка сильно ограничено его токсичностью (Blindauer et al., 2009; Haase et al., 2015). Большая его часть содержится в скелетных мышцах (60%) и костях (30%), и лишь малая доля всего пула (около 10–20 мкмоль) циркулирует в крови. При этом большая его часть находится в связанном состоянии с альбумином и  $\alpha_2$ -микроглобулином. Оставшийся цинк (0,1–2 мкмоль) связывается с аминокислотами (гистидин, цистеин) и анионами органических кислот, преимущественно с цитратами. Этот пул цинка называют «свободным» или «лабильным», так как его связи с аминокислотами и анионами значительно слабее, чем с белками (Taylor et al., 2016).

Билипидная мембрана клеток непроницаема для ионов цинка, и движение ионов внутрь клетки и наружу регулируется Zn-транспортёрами. Внутриклеточный цинк большей частью находится в связанном состоянии с белками металлотионеинами (MT-белки) или хранится в органеллах, везикулах и секреторных гранулах.

### ЭТАПЫ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ

Рана – вызванное внешним фактором нарушение анатомической целостности кожи или слизистых оболочек с возможным повреждением более глубоко лежащих тканей. Процесс ранозаживления включает в себя регенерацию эпители-

альной раны и формирование рубца, состоящего из клеток соединительной ткани. После нанесения раны активизируются коагуляционные процессы, в результате которых на ее поверхности происходит формирование сгустка крови из эритроцитов, фибрина, фибронектина и белков системы комплемента. Сгусток крови выступает в качестве барьера, останавливающего кровотечение и миграцию клеток, вызванную выделением факторов роста, цитокинов и хемокинов в месте повреждения кожи.

На начальном этапе ранозаживления происходит выделение фактора эндотелия сосудов (VEGF), который вызывает отек окружающих тканей. После высыхания внешней поверхности сгустка крови образуется струп. Затем, в течение первых 24 ч, на краях раны можно наблюдать скопление нейтрофилов, мигрирующих к образовавшемуся фибриновому сгустку. Они выделяют протеолитические ферменты, при помощи которых начинается очищение раны от клеточного детрита. В период от 24 до 48 ч после нанесения раны эпителиальные клетки с ее краев начинают процессы миграции и пролиферации по поверхности дермы, вновь образуя компоненты базальной мембраны. Затем они перемещаются на среднюю линию образующегося струпа, формируя тонкий, но непрерывный слой, который закрывает рану.

К третьим суткам после нанесения раны нейтрофилы замещаются макрофагами, в область раны начинает проникать грануляционная ткань, а на ее краях появляются хорошо различимые волокна коллагена. Основными клеточными компонентами, которые способствуют ангиогенезу, формированию внеклеточного матрикса, осуществляют процессы репарации тканей, очищения от экстрацеллюлярного детрита, фибрина и прочих инородных компонентов, являются макрофаги. В это время активно продолжают процессы эпителизации, которые ведут к восстановлению нормальной толщины эпидермиса.

К пятым суткам после нанесения раны процесс неоваскуляризации достигает своего пика по мере заполнения пространства раны грануляционной тканью. Новообразовавшиеся сосуды становятся проницаемы для протеинов плазмы крови и жидкости, которые легко переходят в extravаскулярное пространство, что вызывает отечность ткани. Миграция фибробластов в пространство раны и их последующая пролиферация происходит под влиянием хемокинов, фактора некроза опухолей (TNF), тромбоцитарного фак-

тора роста (PDGF), трансформирующего ростового фактора (TGF- $\beta$ ) и фактора роста фибробластов (FGF), а также при помощи цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1) и TNF. Основным источником этих факторов являются макрофаги. Фибробласты начинают продуцировать протеины, составляющие экстрацеллюлярный матрикс, а также волокна коллагена в больших количествах. После прохождения дифференциации поверхностных клеток начинается процесс образования зрелой архитектуры эпидермиса с кератинизацией (ороговением) его поверхности.

В течение второй недели продолжается процесс аккумуляции коллагена и пролиферации фибробластов. В это время уменьшается инфильтрация области раны лейкоцитами, спадает отек, уменьшается процесс васкуляризации. В результате накопления волокон коллагена внутри образующегося рубца, а также снижения количества сосудов, рана начинает выглядеть белее.

К концу первого месяца рубец состоит из соединительной ткани, в которой отсутствуют воспалительные клетки. Несмотря на то, что рубец покрыт нормальным эпидермисом, придатки кожи, разрушенные в процессе нанесения раны, не восстанавливаются. С течением времени происходит увеличение механической устойчивости на растяжение образовавшегося рубца.

Таким образом, заживление ран – сложный и динамичный процесс, который можно разделить на ряд фаз:

- 1) гемостаз с образованием коагулирующего фибринового сгустка (от нескольких секунд до одного часа);
- 2) воспалительная реакция (от нескольких минут до нескольких дней);
- 3) пролиферация клеток, реэпителизация;
- 4) грануляция и ангиогенез (начинается через 18–24 ч после ранения и длится от нескольких дней до недель);
- 5) ремоделирование матрикса и образование рубцов (в течение нескольких месяцев).

В этих процессах участвуют ионы металлов, что связано, в первую очередь, с их влиянием на ферментативную активность. Цинк, являющийся эссенциальным микроэлементом человеческого организма, играет крайне важную роль в физиологии кожи и ее придатков. Дефицит цинка и нарушения его метаболизма являются патогенетическим звеном ряда кожных болезней (Gupta et al., 2014; Maxfield et al., 2021).

В коже человека содержится примерно 20% цинка от его общего содержания в организме, уступая только мышечным волокнам и костной ткани (Легонькова и др., 2018). В течение первых суток от момента получения травмы содержание цинка в ране увеличивается на 15–20%, достигая своего максимума 30% в период интенсивного формирования грануляционной ткани и пролиферации эпидермиса (с 8 ч после операции до 3 суток). В поздние стадии заживления происходит снижение содержания цинка, что говорит об уменьшении митотической активности и созревании рубцовой ткани.

### **РОЛЬ ЦИНКА В РАНОЗАЖИВЛЕНИИ**

На каждом из описанных выше этапов ранозаживления цинк выполняет важную биологическую роль.

#### **1. Гемостаз**

Система гемостаза основана на поддержании равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами. При повреждении сосудов происходит активация свертывающей системы, важным элементом которой являются тромбоциты.

Изначально роли цинка в активации тромбоцитов уделялось незначительное внимание. Исследования в большей степени были сфокусированы на изучении роли ионов кальция. Однако уже несколько десятилетий известно, что цинк также способствует повышению активности и агрегации тромбоцитов. Более того, есть основания рассуждать о возможности синергетической взаимосвязи ионов кальция и цинка, но доказательств этой теории пока не предоставлено (Watson et al., 2016).

#### **1.1. $\alpha$ -Гранулы**

Ионы цинка участвуют в биогенезе тромбоцитов из мегакариоцитов, однако эти процессы плохо изучены (Mammadova-Bach et al., 2019). Ген цинкового пальца (ZNF266, HZF) мегакариоцитов кодирует белок, содержащий три цинковых пальца C2H2-типа. Он необходим для нормального синтеза  $\alpha$ -гранул, упаковки в них веществ и биогенеза тромбоцитов. Для поддержания необходимого уровня цинка в мембране мегакариоцитов расположены различные ZIP/ZnT-транспортеры (Kimura et al., 2016; Fukada, 2016; Bin et al., 2018). Известно о шести видах ZIP-белков (ZIP 1, 4, 6, 7, 9, 10) и о пяти видах ZnT-белков (ZnT-1, 5, 6, 7, 9) (Kimura et al., 2002).

Кроме этого, значительная часть ионов цинка входит в состав  $\alpha$ -гранул и с ними попадает в тромбоциты. Предположение о наличии цинка в  $\alpha$ -гранулах основывается на том, что цинк имеет высокое сродство к фибриногену, альбумину, богатому гистицином гликопротеину и фактору XIII, которые входят в состав содержимого  $\alpha$ -гранул. Также оно подтверждается тем фактом, что концентрации цинка в сыворотке значительно выше, чем в плазме крови, что может быть обусловлено выходом цинка из гранул при формировании тромба (Lin et al., 2017).

### **1.2. Активация тромбоцитов**

Помимо  $\alpha$ -гранул, цинк содержится в цитозоле тромбоцитов в связанном с МТ-белками или в свободном состоянии. Известно, что цинк участвует в регуляции функции тромбоцитов, однако все его эффекты и механизмы до сих пор полностью не изучены. Так, результатом исследования К.А. Taylor и N. Pugh (2016) стало представление модели, которая описывает механизмы активации тромбоцитов, на которые оказывают свое влияние ионы цинка.

Согласно данной модели, после повреждения сосудов и первичной активации тромбоцитов коллагеном, внутриклеточная концентрация ионов цинка значительно увеличивается. Предполагается, что это происходит в результате работы мембранных ионных каналов и транспортеров (ZnT). Также часть ионов высвобождается из внутренних хранилищ. Лабильный цинк действует как агонист тромбоцитов: в низких концентрациях он потенцирует реакцию тромбоцитов на другие агонисты, а в высоких – стимулирует агрегацию (Watson et al., 2016).

Ионы цинка повышают сродство рецептора GpVI к коллагену, таким образом индуцируя первичную активацию тромбоцитов (Watson et al., 2016). Также ионы цинка взаимодействуют с протеинкиназой C, активируя фосфорилирование тирозина сигнальных белков и последующее изменение конформации гликопротеина  $\alpha$ IIb $\beta$ 3. Активированные рецепторы гликопротеинов  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 приобретают способность к связыванию с фибрином, индуцируя формирование тромба.

Цинк также является регулятором биогенеза и высвобождения гранул тромбоцитов. В  $\alpha$ -гранулах содержатся фибриноген, протромбин, факторы свертывания V, XI, XIII, фактор фон Виллебранда, фибронектин, Р-селектин, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста,  $\beta$ -тромбоглобулин, альбумин, калликреин,  $\alpha$ -2-анти-

плазмин (Taylor et al., 2016). Плотные гранулы содержат аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), серотонин, кальций и неорганические фосфаты. Содержимое гранул усиливает агрегацию тромбоцитов, поддерживает целостность и стимулирует восстановление сосудистой стенки и соединительной ткани. Цинк, с одной стороны, является регулятором высвобождения  $\alpha$ -гранул, с другой – участвует в секреции плотных гранул (Ahmed et al., 2019). Также цинк способствует повышению сродства рецептора GpVI к его лиганду, что в итоге усиливает образование тромбосана A2 и высвобождение  $\alpha$ -гранул (Watson et al., 2016).

Активация тромбоцитов зависит от быстрого фосфорилирования и дефосфорилирования ключевых сигнальных белков, особенно остатков тирозина. Известно, что даже незначительное увеличение внутриклеточной концентрации цинка способно ингибировать активность многих тирозинфосфатаз и поддерживать фосфорилирование белков тромбоцитов (Taylor et al., 2016). Также активируются тирозинкиназы, которые регулируют фосфорилирование тирозина белков уже после активации тромбоцитов.

Важную роль в регуляции активации тромбоцитов играет изменение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического ГМФ (цГМФ). Согласно исследованиям, цинк препятствует дальнейшему синтезу цАМФ, изменяя конформацию аденилатциклазы (Klein et al., 2004). Посредством взаимодействия с фосфодиэстеразой ионы цинка модулируют уровень цГМФ (Wätjen et al., 2001). Снижение уровней цАМФ и цГМФ приводит к уменьшению влияния отрицательной регуляции в процессе активации тромбоцитов.

Тем не менее данная модель все еще остается неполной. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение путей поступления ионов в цитозоль тромбоцитов и сигнальных путей, индуцированных цинком.

### **1.3. Формирование тромба**

Как уже было упомянуто, при повреждении сосудов местное увеличение концентрации ионов цинка может достигать 30% от исходного количества. Цинк, высвобожденный из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, наравне с ионами кальция участвует в формировании фибринового сгустка. Основопологающей реакцией здесь является превращение растворимого фибриногена в нерастворимые фибриновые волокна посредством удаления

фибринопептида А тромбином. Фибриновые волокна полимеризуются в протофибриллы, связь которых, в свою очередь, образует фибриновое волокно. Скопление фибриновых волокон формирует сеть внутри сгустка крови, которая впоследствии является основой тромба.

На процесс образования, структуру и свойства фибрина и, как следствие, фибриновой сети, влияют многие факторы, такие как ионная сила, рН среды, различные экзогенные вещества и ионный состав среды (концентрация кальция и цинка). Усиление активности тромбина приводит к образованию сети, состоящей из более тонких волокон фибрина, которые, в свою очередь, формируют более разветвленную сеть с меньшим диаметром пор. Такая сеть будет более жесткой, что значительно повышает шансы на отделение тромба и последующее развитие тромбоэмболии, в то время как снижение активности тромбина приводит к образованию более толстых волокон и менее разветвленной сети с большим диаметром пор. В данном случае образуется более пластичный тромб, способный изменить форму под воздействием внешних механических факторов и сохранить свою функцию (Weisel et al., 2017).

Основным модулятором механической жесткости является фактор XIII, который совместно с ионами цинка из активированных тромбоцитов способствует уплотнению волокон фибрина и формированию эластичной сети (Weisel et al., 2017). Более ранние исследования показали, что при повышенных концентрациях ионов цинка связывание тромбина с фибрином и отщепление фибринопептида А снижалось (Нормеиер et al, 1990; Marx et al., 1986). Сообщалось, что при повышенной концентрации цинка связывание тромбина с фибриногеном снижалось по градиенту концентрации во времени. Соответственно при пониженных концентрациях ионов адсорбция тромбина усиливалась (Нормеиер et al., 1990). Таким образом, можно сделать вывод, что участие ионов цинка в формировании фибринового сгустка концентрируется не на стимуляции образования фибрина, а на последующих его трансформациях и формировании фибриновой сети.

#### ***1.4. Активация внутреннего пути свертывания крови***

Тромбин является важнейшим компонентом системы свертывания крови. Активации тромбина и его последующему связыванию с фибриногеном предшествует целый ряд реакций с соответствующим названием – коагуляционный кас-

кад. В рамках этого каскада выделяют два пути, инициирующих реакции образования фибрина: внешний и внутренний. Соответственно, свертывание по внутреннему пути реализуется, когда коллаген поврежденной стенки сосуда вступает в контакт с различными искусственными поверхностями и заряженными полимерами. Внешний путь инициируется тканевым тромбопластином, высвобожденным из поврежденных тканей и сосудистой стенки. Оба пути тесно взаимосвязаны и с момента образования активного фактора X имеют общие пути реализации (Smith et al., 2015).

Активация внутреннего пути свертывания крови определяется взаимодействием фактора свертывания XII (фактор Хагемана; фXII) и плазменного прекалликреина.

Взаимодействие крови и/или плазмы с искусственными поверхностями индуцирует конформационные изменения в фXII. В результате автоактивации образуется малое количество активного фXII (фXIIa). Под действием фXIIa плазменный прекалликреин расщепляется до калликреина, который, в свою очередь, активирует значительно большее количество фXII до фXIIa. При достижении определенной концентрации фXIIa, он активирует фактор XI и запускает дальнейший каскад реакций, приводящих к образованию тромбина. Стоит также отметить роль высокомолекулярного кининогена и неферментативного кофактора, необходимых для эффективного образования калликреина (Wang et al., 2019).

Помимо искусственных веществ и полимеров важным активатором внутреннего пути являются полифосфаты. Согласно исследованию Y. Wang et al. (2019), полифосфаты разной длины вместе с высокомолекулярным кининогеном и ионами цинка способны модулировать основные реакции, активирующие внутренний путь. Так, более длинные полифосфаты способствовали автоактивации фXII. В это же время более короткие полифосфаты размером с тромбоцит ускоряли активацию фXII калликреином и активацию плазменного прекалликреина посредством фXIIa. Касательно влияния цинка, обнаружено, что микромолярные концентрации  $ZnCl_2$  значительно усиливали ферментативные реакции, в которых субстратом является фXII (т.е. автоактивация и активация фXII под действием калликреина). Стоит отметить, что на фXII находится, по меньшей мере, два сайта связывания цинка (наличие еще двух находится под вопросом), локализованных в домене фибронектина II типа его

тяжелой цепи. Это указывает на то, что роль ионов цинка в усилении реакций заключается в связывании и последующем конформационном изменении фХII, который теперь уже способен подвергнуться автоактивации (Chaudhry et al., 2020; Stavrou et al., 2010).

Помимо активации внутреннего пути свертывания, фХII также индуцирует калликреин-кининовую систему. В результате происходит высвобождение и накопление брадикинина на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует адгезии воспалительных иммунных клеток.

### **1.5. Нейтрализация антикоагулянтов**

Гепарансульфат, дерматансульфат и гепарин являются ключевыми антикоагулянтами. Так как они препятствуют свертыванию крови, при необходимости свертываемости такие вещества должны быть нейтрализованы или инактивированы. Ионы цинка связываются с такими нейтрализующими белками, как фибриноген, высокомолекулярный кининоген и богатый гистидином гликопротеин, усиливая их сродство к антикоагулянтам (Sobczak et al., 2018).

## **2. Воспаление**

Стадия воспаления – сложный процесс, включающий в себя координацию между разнообразными клетками. Основными продуцентами цитокинов являются макрофаги и другие иммунные клетки. В многочисленных исследованиях показано, что цинк влияет на продукцию цитокинов. В частности, в экспериментах *in vitro* показано, что цинк снижает активацию NF-κB (Voelkl et al., 2018).

Семейство транскрипционных факторов Rel/NF-κB играет центральную роль в работе иммунной системы, регулируя экспрессию многих генов, участвующих в иммунных, воспалительных реакциях и других биологических процессах (Liu et al., 2017). Активация NF-κB может быть вызвана различными внешними и внутренними факторами. Например, бактериальными и вирусными инфекциями, воспалительными цитокинами, УФ- и γ-излучением, физиологическими состояниями (ишемия, гиперосмотический шок) и окислительным стрессом, например, активными формами кислорода. Семейство факторов транскрипции NF-κB состоит из пяти белков: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF-κB1) и p100/52 (NF-κB2). Связываясь друг с другом, они образуют около 15 различных транскрипционно активных гомо- и гетеродимерных комплексов. В клетках димеры NF-κB находятся в комплексе с инги-

бирующим белком IκB, что позволяет им в норме оставаться неактивными. Однако при активации сигнального пути эти комплексы фосфорилируются комплексом киназы IκB (IKK), что приводит к активации NF-κB димера, его ядерной транслокации и индукции транскрипции генов-мишеней. Активация NF-κB сигнального пути индуцирует образование молекул и медиаторов, посредством которых регулируется синтез иммунорегуляторных белков (сывороточный амилоид, компонент системы комплемента C3, VCAM, ICAM, TCR α,β, MNC-1), цитокинов (TNFα, IL-1, IL-6, IL-12), IκB киназ (IκBα, c-Rel, p105), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и регуляторов апоптоза (Bcl-XL, IAPs) (Oeckinghaus et al., 2009).

Известно, что цинк участвует в регуляции NF-κB пути, однако, согласно исследованиям, влияние ионов цинка на регуляцию довольно противоречиво. Так, некоторые авторы сообщают, что цинк необходим для связывания NF-κB с ДНК в очищенных или рекомбинантных линиях NF-κB p50 или Т-хелперных клеток (Prasad et al., 2001; Zabel et al., 1991). Кроме того, исследование Haase et al. (2008) сообщает, что цинк является необходимым элементом индуцированной липополисахаридами (ЛПС) активации NF-κB пути. С другой стороны, все больше исследований подтверждают отрицательное влияние цинка на развитие воспаления.

Основным механизмом подавления воспаления, вызванного цинком, является увеличение экспрессии цинк-содержащих белков A20 и PPAR-α. Белок цинкового пальца A20 (также известный как TNFAIP3) является центральным негативным регулятором NF-κB. Способность цинка регулировать A20 определяется наличием в его С-концевом домене семи «цинковых пальцев» (Opirari et al., 1990). A20 регулирует NF-κB пути, инициированные активацией рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и toll-подобного рецептора (TLR) через деубиквитинизацию TRAF6 и RIPK1, что приводит к прекращению передачи сигналов и снижению выработки нижестоящих медиаторов (Shembade et al., 2010; Vereecke et al., 2009). Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), – это семейство ядерных рецепторов, в строении ДНК-связывающего домена которых находятся два цинковых пальца (Shi et al., 2020). Увеличение концентрации ионов цинка способствует увеличению экспрессии этих белков, тем самым подавляя синтез цитокинов и других молекул.

Цинк способен ингибировать фосфодиэстеразу, что увеличивает клеточное содержание цГМФ и перекрестно активирует протеинкиназу А, которая влияет на ЛПС-индуцированный NF-κB сигнальный путь, приводя к снижению транскрипции TNF-α (von Bülow et al., 2007).

Важную роль в заживлении ран играет иммунная система, которая особенно чувствительна к изменению уровня цинка.

Дефицит цинка снижает адгезию моноцитов к эндотелию (Lee et al., 2012), выработку цитокинов гранулоцитами, фагоцитоз макрофагов, активность цитокинов, секретируемых Т-клетками и макрофагами, активность NK-клеток, дифференцировку Т-клеток и высвобождение определенных интерлейкинов и антител, высвобождение и грануляцию нейтрофилов (Kuźmicka et al., 2020).

Ионы цинка являются важным компонентом тимулина, тимопоэтического гормона, необходимого для пролиферации и дифференцировки Т-хелперных клеток (Prasad et al., 1988; Prasad, 2020). Кроме этого, дефицит цинка отрицательно влияет на экспрессию IL-2 и IFN-γ из Т1-хелперных клеток. В свою очередь, дефицит IL-2 снижает литическую активность NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, а дефицит IFN-γ ингибирует функции макрофагов (Prasad, 2020; Tarazoglou et al., 1985). Дефицит цинка также увеличивает выработку провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α (Wessels et al., 2013).

Было показано, что В-лимфоциты способствуют очищению ран, а также продуцируют антитела, обнаруживающие поврежденную ткань. Дефицит цинка, вызванный нарушением транспорта ионов белком ZnT7, ингибирует стимулированное CD145 фосфорилирование p38 MAPK, что, в конечном итоге, приводит к ингибированию активации В-лимфоцитов, опосредованной Т-клетками.

Цинк содержащий фермент щелочная фосфатаза является маркером ранних стадий ангиогенеза, характерных для посттравматического воспаления и пролиферации соединительной ткани. Щелочная фосфатаза дефосфорилирует АМФ с образованием аденозина, который обладает выраженным противовоспалительным действием и важен для прерывания фазы воспаления раневого процесса (Gallo et al., 1997).

### 3. Стадия роста (пролиферации) тканей

При заживлении раны важно вовремя подавить воспалительный процесс и не дать ему перейти в хроническую форму. Так, регуляторные

Т-лимфоциты (Трег) помогают устранить воспаление, способствуют повторной эпителизации и сокращению раны (Nosbaum et al., 2016). Rosenkranz, Maywald et al. (2017) в своих исследованиях обнаружили, что добавки цинка, регулируя сигнальные пути Трег, способствуют их индукции и стабильности (Rosenkranz et al., 2017; 2016; Maywald et al., 2017a). Под действием коллагеназ, активаторов плазминогена и цинкзависимой матриксной металлопротеиназы (ММП) происходит деградация фибринового сгустка, обеспечивается пространство для роста клеток, миграции и ангиогенеза.

Индуктируется повторная эпителизация, то есть размножение эпителиальных клеток и последующее заселение и закрытие ими раны. Известен X-связанный белок цинкового пальца (zinc-finger X-linked protein; ZFX) дополнительно способствующий пролиферации и миграции клеток кератиноцитов (Feng et al., 2020). Цинк является необходимым кофактором для нормальной работы SMAD белков, являющихся основными преобразователями сигнальных молекул к рецепторам трансформирующего фактора роста β (TGF-β). Таким образом индуцируется отложение коллагена и внеклеточного матрикса и затем формируется грануляционная ткань (Lin et al., 2017; Maywald, 2017b).

### 4. Ангиогенез

Одновременно с повторной эпителизацией эндотелиальные клетки мигрируют и размножаются в местах раны, образуя новые кровеносные сосуды. Таким образом новые клетки обеспечиваются кислородом и питательными веществами, необходимыми для поддержания их жизни и роста. Известно, что экспрессия цинкзависимого белка ZEB2 повышена в поврежденных кардиомиоцитах. При введении терапевтической дозы ZEB2 в кардиомиоциты индуцируется ангиогенез и увеличивается плотность новообразовавшейся сети сосудов, что приводит к снижению образования рубцов и сохранению сердечной функции (Gladka et al., 2021). В то же время известно, что дефицит цинка стимулирует миграцию эндотелиальных клеток микрососудов человека (Morand et al., 2019). Изучение роли переносчика цинка Slc39a5 в венозном ангиогенезе на модели эмбрионов *Danio rerio* показывает, что его уничтожение приводит к системному накоплению цинка и задержке роста и развития вен. В целом точная роль ионов цинка и его переносчиков в регуляции ангиогенеза остается мало изученной.

## 5. Ремоделирование матрикса

Деградация коллагена является важным процессом в ремоделировании и восстановлении тканей. Деградация осуществляется различными видами протеаз, однако основными являются матриксные металлопротеиназы – цинкзависимые эндопептидазы, секретирующие различные типы клеток: воспалительные, кератиноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. ММП способны гидролизовать практически все белки внеклеточного матрикса и обуславливают структурную организацию и регенерацию дермы и эпидермиса (Stermlicht et al., 2001).

Все члены семейства ММП содержат общие домены, из которых цинк необходим в каталитическом домене для протеолитической активации белка. Активацию ММП запускают такие процессы, как повреждение тканей, окислительный стресс, воспалительные цитокины, гормоны, факторы роста, УФ-излучение. ММП участвуют в ремоделировании сосудистой ткани, росте клеток, пролиферации, миграции и дифференциров-

ке, а также в инвазии и васкуляризации тканей (Jabłońska-Trypuć et al., 2016).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия проведена огромная работа по исследованию вклада цинка в процессы ранозаживления. Несмотря на наличие большого количества «белых пятен», накоплено достаточно много интересных данных по этой теме. Нам известно, что значительная часть влияния цинка опосредована цинксодержащими белками, так что глубокое понимание их роли в механизмах ранозаживления остается одной из приоритетных задач.

За все время изучения цинка как эссенциального элемента в ранозаживлении было собрано значительное количество данных о его роли в поддержании гемостаза и регуляции воспаления. Однако все еще не до конца изучены механизмы, посредством которых происходит пролиферация тканей и ангиогенез. Таким образом, изучение ранозаживляющих свойств цинка остается перспективным направлением в медицине.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Клиническое значение цинка: результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет. *МС*. 2018; 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-tsinka-rezultaty-prospektivnogonablyudeniya-za-detmi-v-techenie-14-let> (date of application: 31.08.2021) (Legonkova T.I., Shtykova O.N., Voitenkova O.V., Stepina T.G. Clinical significance of zinc: results of prospective follow-up of children for 14 years. *MS*. 2018; 11 [in Russ.]
- Ahmed N.S., Lopes Pires M.E., Taylor K.A., Pugh N. Agonist-Evoked Increases in Intra-Platelet Zinc Couple to Functional Responses. *Thromb. Haemost.* 2019; 119(1): 128–139. doi: 10.1055/s-0038-1676589.
- Bin B-H., Seo J., Kim S.T. Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT Zinc transporters in immune cells. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1–9. doi:10.1155/2018/9365747.
- Blindauer C.A., Harvey I., Bunyan K.E., et al. Structure, properties, and engineering of the major zinc binding site on human albumin. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(34): 23116–23124. doi:10.1074/jbc.M109.003459.
- Chaudhry S.A., Serrata M., Tomczak L., Higgins S., Ryu J., Laprise D., Enjyoji K., Bekendam R., Kaushik V., Flaumenhaft R., Bendapudi P.K. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(9): 2318–2328. doi: 10.1111/jth.14964.
- Feng X., Zhou S., Cai W., Guo J. The miR-93-3p/ZFP36L1/ZFX axis regulates keratinocyte proliferation and migration during skin wound healing. *Mol. Ther. Nucleic. Acids.* 2020; 26; 23: 450–463. doi: 10.1016/j.omtn.2020.11.017. PMID: 33473330; PMCID: PMC7803633.
- Fukada T. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016; 611: 43–50. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.020.
- Gallo R.L., Dorschner R.A., Takashima S., Klagsbrun M., Eriksson E., Bernfield M. Endothelial cell surface alkaline phosphatase activity is induced by IL-6 released during wound repair. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109(4): 597–603. doi: 10.1111/1523-1747.ep12337529.
- Gladka M.M., Kohela A., Molenaar B., Versteeg D., Kooijman L., Monshouwer-Kloots J., Kremer V., Vos H.R., Huibers M.M.H., Haigh J.J., Huylebroeck D., Boon R.A., Giacca M., van Rooij E. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 84. doi: 10.1038/s41467-020-20361-3.
- Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S. Zinc therapy in dermatology: A review. *Dermatol. Res. Pract.* 2014; 1–11. doi: 10.1155/2014/709152.
- Haase H., Hebel S., Engelhardt G., Rink L. The biochemical effects of extracellular Zn (2+) and other metal ions are severely affected by their speciation in cell culture media. *Metallomics.* 2015; 7(1): 102–111. doi: 10.1039/c4mt00206g.
- Haase H., Ober-Blöbaum J.L., Engelhardt G., Hebel S., Heit A., Heine H., Rink L. Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes. *J. Immunol.* 2008; 181(9): 6491–6502. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.6491.
- Hörmeier P., Halbmayr M., Fischer M., Marx G. Zinc modulates thrombin adsorption to fibrin. *Thromb. Res.* 1990; 58(3): 293–301. doi: 10.1016/0049-3848(90)90099-x.



- Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31(sup1): 177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
- Kimura T., Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 336. doi:10.3390/ijms17030336.
- Kimura Y., Hart A., Hirashima M., Wang C., Holmyard D., Pittman J., Pang X.L., Jackson C.W., Bernstein A. Zinc finger protein, Hzf, is required for megakaryocyte development and hemostasis. *J. Exp. Med.* 2002; 195(7): 941–952. doi: 10.1084/jem.20011522.
- Klein C., Heyduk T., Sunahara R.K. Zinc inhibition of adenylyl cyclase correlates with conformational changes in the enzyme. *Cell Signal.* 2004; 16(10): 1177–1185. doi: 10.1016/j.cellsig.2004.03.008.
- Kuźmicka W., Manda-Handzlik A., Cieloch A., Mroczek A., Demkow U., Wachowska M., Ciepiela O. Zinc Supplementation Modulates NETs Release and Neutrophils' Degranulation. *Nutrients.* 2020; 13(1): 51. doi: 10.3390/nu13010051.
- Lee S., Eskin S.G., Shah A.K., Schildmeyer L.A., McIntire L.V. Effect of zinc and nitric oxide on monocyte adhesion to endothelial cells under shear stress. *Ann. Biomed. Eng.* 2012; 40(3): 697–706. doi: 10.1007/s10439-011-0434-y.
- Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017; 10(1): 16. doi: 10.3390/nu10010016.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Shao-Cong Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2017; 2. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Mammadova-Bach E., Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(21): 5258. doi: 10.3390/ijms20215258.
- Marx G., Hopmeier P. Zinc inhibits FPA release and increases fibrin turbidity. *Am. J. Hematol.* 1986; 22(4): 347–353. doi: 10.1002/ajh.2830220403.
- Maxfield L., Shukla S., Crane J.S. Zinc Deficiency. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 29630283.
- Maywald M., Meurer S.K., Weiskirchen R., Rink L. Zinc supplementation augments TGF-β1-dependent regulatory T cell induction. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017a; 61(3). doi: 10.1002/mnfr.201600493.
- Maywald M., Rink L. Zinc supplementation induces CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> antigen-specific regulatory T cells and suppresses IFN-γ production by upregulation of Foxp3 and KLF-10 and downregulation of IRF-1. *Eur. J. Nutr.* 2017b; 56(5):1859–1869. doi: 10.1007/s00394-016-1228-7.
- Morand J., Briançon-Marjollet A., Lemarie E., Gonthier B., Arnaud J., Korichneva I., Godin-Ribuot D. Zinc deficiency promotes endothelin secretion and endothelial cell migration through nuclear hypoxia-inducible factor-1 translocation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2019; 317(2): C270–C276. doi: 10.1152/ajpcell.00460.2018.
- Nosbaum A., Prevel N., Truong H.A., Mehta P., Ettinger M., Scharschmidt T.C., Ali N.H., Pauli M.L., Abbas A.K., Rosenblum M.D. Cutting Edge: Regulatory T Cells Facilitate Cutaneous Wound Healing. *J. Immunol.* 2016; 196(5): 2010–2014. doi: 10.4049/jimmunol.1502139.
- Oeckinghaus A., Ghosh S. The NF-kappa B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(4): a000034. doi:10.1101/cshperspect.a000034.
- Opipari A.W. Jr., Boguski M.S., Dixit V.M. The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(25): 14705–14708.
- Prasad A.S. Lessons Learned from Experimental Human Model of Zinc Deficiency. *J. Immunol. Res.* 2020; 2020: 9207279. doi: 10.1155/2020/9207279.
- Prasad A.S., Bao B., Beck F.W., Sarkar F.H. Zinc activates NF-kappa B in HUT-78 cells. *J. Lab. Clin. Med.* 2001; 138(4): 250–256. doi: 10.1067/mlc.2001.118108.
- Prasad A.S., Meftah S., Abdallah J., Kaplan J., Brewer G.J., Bach J.F., Dardenne M. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J. Clin. Invest.* 1988; 82(4): 1202–1210. doi: 10.1172/JCI113717.
- Rosenkranz E., Hilgers R.D., Uciechowski P., Petersen A., Plümäkers B., Rink L. Zinc enhances the number of regulatory T cells in allergen-stimulated cells from atopic subjects. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56(2): 557–567. doi: 10.1007/s00394-015-1100-1.
- Rosenkranz E., Metz C.H., Maywald M., Hilgers R.D., Weßels I., Senff T., Haase H., Jäger M., Ott M., Aspinall R., Plümäkers B., Rink L. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60(3): 661–671. doi: 10.1002/mnfr.201500524.
- Shembade N., Ma A., Harhaj E.W. Inhibition of NF-kappa B signaling by A20 through disruption of ubiquitin enzyme complexes. *Science.* 2010; 327(5969): 1135–1139. doi: 10.1126/science.1182364.
- Shi Y., Zou Y., Shen Z., Xiong Y., Zhang W., Liu C., Chen S. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2612. doi: 10.3390/ijms21072612.
- Smith S.A., Travers R.J., Morrissey J.H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2015; 50(4): 326–336. doi: 10.3109/10409238.2015.1050550.
- Sobczak A.I.S., Pitt S.J., Stewart A.J. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics.* 2018; 10(9): 1180–1190. doi: 10.1039/c8mt00159f.
- Stavrou E., Schmaier A.H. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb. Res.* 2010; 125(3): 210–215. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.028.
- Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2001; 17: 463–516. doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.

Tapazoglou E., Prasad A.S., Hill G., Brewer G.J., Kaplan J. Decreased natural killer cell activity in patients with zinc deficiency with sickle cell disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1985; 105(1): 19–22.

Taylor K.A., Pugh N. The contribution of zinc to platelet behaviour during haemostasis and thrombosis. *Metallomics.* 2016; 8(2): 144–155. doi: 10.1039/c5mt00251f.

Verecke L., Beyaert R., van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol.* 2009; 30(8): 383–391. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007.

Voelkl J., Tuffaha R., Luong T.T.D., Zickler D., Masyout J., Feger M., Verheyen N., Blaschke F., Kuro-O M., Tomaschitz A., Pilz S., Pasch A., Eckardt K.U., Scherberich J.E., Lang F., Pieske B., Alesutan I. Zinc Inhibits Phosphate-Induced Vascular Calcification through TNFAIP3-Mediated Suppression of NF- $\kappa$ B. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29(6): 1636–1648. doi: 10.1681/ASN.2017050492.

von Bülow V., Dubben S., Engelhardt G., Hebel S., Plümäkers B., Heine H., Rink L., Haase H. Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J. Immunol.* 2007; 179(6): 4180–4186. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.4180.

Wang Y., Ivanov I., Smith S.A., Gailani D., Morrissey J.H. Polyphosphate, Zn<sup>2+</sup> and high molecular weight kininogen modulate individual reactions of the contact pathway of blood clotting. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(12): 2131–2140. doi: 10.1111/jth.14612.

Wätjen W., Benters J., Haase H., Schwede F., Jastorff B., Beyersmann D. Zn<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> increase the cyclic GMP level in PC12 cells by inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Toxicology.* 2001; 157(3): 167–175. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00370-x.

Watson B.R., White N.A., Taylor K.A., Howes J.M., Malcor J.D., Bihan D., Sage S.O., Farndale R.W., Pugh N. Zinc is a transmembrane agonist that induces platelet activation in a tyrosine phosphorylation-dependent manner. *Metallomics.* 2016; 8(1): 91–100. doi: 10.1039/c5mt00064e.

Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017; 82: 405–456. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0\_13.

Wessels I., Haase H., Engelhardt G., Rink L., Uciechowski P. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24(1): 289–297. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.007.

Zabel U., Schreck R., Baeuerle P.A. DNA binding of purified transcription factor NF-kappa B. Affinity, specificity, Zn<sup>2+</sup> dependence, and differential half-site recognition. *J. Biol. Chem.* 1991; 266(1): 252–260.

## MOLECULAR ASPECTS OF THE WOUND HEALING EFFECT OF ZINC AS AN ESSENTIAL TRACE ELEMENT

S.A. Lebedeva<sup>1</sup>, P.A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)<sup>2</sup>, V.O. Rychka<sup>1</sup>,  
Yu.V. Zharov<sup>1</sup>, D.S. Zavorina<sup>1</sup>, S.V. Kozin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2

<sup>2</sup>"Leningrad Central District Hospital" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory,  
353740, Krasnodar Territory, Leningradsky district,  
Leningradskaya stanitsa, 302 Divisii str., 24

**ABSTRACT.** Over 3000 unique zinc proteins are currently known to play an important role in numerous physiological processes, including skin repair and regeneration. The process of wound healing includes several phases: hemostasis, inflammation, cell proliferation, reepithelialisation, granulation and angiogenesis, matrix remodelling and scar formation. The physiological role of zinc in all these phases is beyond any doubt. In the multicomponent cascade mechanism of wound healing the anti-inflammatory, membrane stabilizing and epithelializing effect of zinc is crucially important. Currently, the role of this trace element in thrombocytic and vascular hemostasis has been studied and shown that, along with calcium ions, zinc increases platelet activity and aggregation and is involved in the formation of the fibrin clot. Numerous studies demonstrate the involvement of zinc in the immune system, as well as its effect on cytokine production by reducing the activation of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), but the mechanisms of regulation of the NF- $\kappa$ B pathway are not fully researched. Thus, although the dermatotropic effects of zinc are obvious, its role in skin repair is not fully studied and has many "white spots". This review presents an analysis of scientific works that investigate the involvement of zinc in the molecular mechanisms of wound healing. The role of zinc was shown to be mediated by zinc-containing proteins, the understanding of which remains one of the priority tasks relevant to the therapy of wound skin injuries.

**KEYWORDS:** inflammation, hemostasis, skin, tissue proliferation, wound, wound healing, matrix remodeling, zinc.