

Оценка степени высвобождения и токсичности соединений цинка, используемых в фармацевтических и косметических средствах

© 2024. А. И. Фокина, к. б. н., доцент,

А. С. Олькова, д. б. н., доцент,

Вятский государственный университет,

610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,

e-mail: usr08614@vyatsu.ru

Выполнена оценка степени высвобождения из мазей и токсичности трёх соединений цинка для установления их минимально достаточной концентрации в антибактериальных фармацевтических и косметических средствах. Сравнивали свойства оксида цинка (ZnO), цинковой соли пирролидонкарбоновой кислоты (ZnPCA) и салицилата цинка (Zn(Sal)₂·2H₂O). Степень высвобождения действующих веществ из мазей на основе вазелина (массовая доля соединений цинка равна 1%) определяли методом Кривчинского. Токсичность водных растворов (дистиллированная вода) соединений цинка определяли в биолюминесцентном биотесте с использованием бактериального препарата «Эколюм» на основе непатогенного штамма *Escherichia coli*. Установлено, что высокий уровень токсичности достигается при концентрациях солей цинка в растворе 10⁻⁵ моль/дм³, оксида цинка – 10⁻⁴ моль/дм³. Близкое к этому количество Zn²⁺ диффундирует из мазей через полупроницаемую целлофановую мембрану, используемую для изучения диализа, в 50% водно-спиртовой раствор, что составляет всего 0,31% от количества Zn(II), содержащегося в мази с ZnO и 1,59, 1,87% в мазях с ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O соответственно. Таким образом, апробированный подход является экологически и экономически эффективным, так как позволяет определять наименьшую эффективную концентрацию действующих веществ, снижая нагрузку на микробиом человека и окружающей среды.

Ключевые слова: цинк, степень высвобождения, антибактериальный эффект, *Escherichia coli*.

Assessment of the release rate and toxicity of zinc compounds used in pharmaceuticals and cosmetics

© 2024. А. И. Фокина ORCID: 0000-0001-8265-8882[†]

А. С. Олькова ORCID: 0000-0002-5798-8211[†]

Vyatka State University,

36, Moskovskaya St., Kirov, Russia, 610000,

e-mail: usr08614@vyatsu.ru

The degree of release from ointments and the toxicity of three zinc compounds were assessed to establish their minimum sufficient concentration in antibacterial pharmaceutical and cosmetic products. The properties of zinc oxide (ZnO), zinc pyrrolidone carboxylate (ZnPCA) and zinc salicylate (Zn(Sal)₂·2H₂O) were compared. The release rate of active substances from petrolatum-based ointments (the mass fraction of zinc compounds is 1%) was determined by the Krivchinsky method. A cellophane film for dialysis served as a semipermeable membrane, which was fixed on a glass tube (length 15 cm, cross section 20 mm²). A sample of ointment (2.00 g) was applied to the inner surface of the membrane. The dialysis tube was inserted into a beaker with dialysis medium and immersed to a depth of no more than 3 mm. The toxicity of aqueous solutions (distilled water) of zinc compounds was determined in a bioluminescent biotest using “Ecolume” bacterial preparation based on a non-pathogenic strain of *Escherichia coli*. It was found that a high level of toxicity of is achieved at 10⁻⁵ mol/dm³ zinc salts in a solution, zinc oxide – 10⁻⁴ mol/dm³. A similar amount of Zn²⁺ diffuses from ointments through a semipermeable cellophane membrane used for the study of dialysis into a 50% aqueous alcohol solution. Zinc ion release from ointment with ZnO was only 0.31%, as well as from ointments with ZnPCA and Zn(Sal)₂·2H₂O – 1.59% and 1.87% respectively. Thus, the tested approach is economically and environmentally effective, as it allows you to determine the lowest effective concentration of active substances, reducing the burden on the human microbiome and the environment.

Keywords: zinc, level of release, antibacterial effect, *Escherichia coli*.

Цинк (Zn) является эссенциальным элементом, необходимым большинству живых организмов, поскольку он обеспечивает активность более чем 300 ферментов (щелочная фосфатаза, карбоксипептидаза, ряд дегидрогеназ и т. д.). Рекомендуемый уровень потребления цинка для взрослого человека 15 мг согласно ТР ТС 022/2011 и 3–12 мг/сутки для детей согласно МР 2.3.1.2432-08.

В то же время Zn относится к тяжёлым металлам с многочисленными токсическими эффектами, проявляющимися как на уровне организма, так и экосистемы в целом. Экологические аспекты использования Zn, определение его эссенциальных и токсичных концентраций для разных биологических видов, а также действие многочисленных соединений Zn на живые организмы остаётся актуальным научным вопросом [1, 2].

Различные соединения Zn используют для изготовления средств как наружного применения (мази, гели, крема, шампуни и т. д.), так и внутреннего (БАДы). В рецептуры многих наружных средств они вводятся в качестве антибактериального агента [3], что важно для лечения первичных и вторичных заболеваний кожи [4]. В связи с этим учёные ставят вопрос о безопасности препаратов, содержащих соединения Zn, для человека и окружающей среды [5].

Попадая в организм человека, соединения Zn вызывают увеличение выработки печенью и почками металлопротеинов [6]. Затем повышенная концентрация этой группы белков связывает и другие эссенциальные металлы, в первую очередь, медь, приводя к её дефициту [7]. Другой механизм токсического действия Zn основан на его участии в образовании активных форм кислорода с последующим окислением жизненно важных компонентов клеток, а также дезактивации ферментов организма [8]. Тканеспецифичные эффекты цинка в зависимости от концентрации могут заключаться в нейротоксичности или нейропротекции [9].

При выборе действующего вещества производители средств для наружного применения ориентируются на эффективность веществ и их стоимость. При этом следует учитывать риск использования средств с соединениями цинка не только для человека, но и экосистем [10]. Наличие ПДК цинка в питьевой воде и для водоёмов рыбо-хозяйственного назначения в ГН 2.1.5.315-03 и Приказе Минсельхоза России от 13.12.2016 № 552 указывает на то, что цинк становится загрязняющим веще-

ством при превышении норм. Цинксодержащие средства могут вносить вклад в токсическую нагрузку на естественные экосистемы, но, безусловно, локально: входя в спектр загрязняющих веществ производственных, хозяйственно-бытовых сточных вод.

Спектр соединений цинка, используемых наружно, достаточно широк: от простых по составу (оксид цинка) до сложных, например, хелатов – органических комплексов Zn с аминокислотами, этилендиаминтетраацетатом, салициловой кислотой и т. д. [11, 12]. Их воздействие на патогенную и естественную микробиоту человека и животных зависит от состава соединений цинка [2, 13–15]. Так, оксид цинка токсичен как для грамположительных, так и для грамотрицательных бактерий [13]. Цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты (ZnPCA) обладает не только противомикробными свойствами, но и дополнительно предотвращает старение кожи [16]. Салицилаты цинка – одни из самых эффективных антисептиков и кеталитических средств, которые используются в медицинской практике более 200 лет [17]. Вопрос о выборе действующего вещества и его безопасной концентрации остаётся открытым.

Целью работы было определение степени высвобождения ионов цинка из мазей с цинковой солью пирролидонкарбоновой кислоты, салицилатом цинка и оксидом цинка в модельном эксперименте, а также токсичности этих соединений в отношении бактерий *Escherichia coli* в препарате «Эколюм».

Объекты и методы исследования

Объектами исследования были соединения цинка: оксид цинка ZnO (марка ХЧ, Россия), цинковая соль пирролидонкарбоновой кислоты ZnPCA (Франция) и салицилат цинка $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$, который был синтезирован из оксида цинка и салициловой кислоты по методике [18] с исключением этапа получения карбоната цинка. Состав получившегося соединения устанавливали по ФС.3.1.0161.22. Доказано, что синтезированный салицилат цинка имеет формулу $Zn(Sal)_2 \cdot 2H_2O$. Выбор данных соединений в качестве объектов исследования был обусловлен их широким использованием в фармацевтической и косметической продукции в качестве антибактериальных компонентов.

Готовили мази, смешивая соединения цинка и вазелин медицинский (ГОСТ 3582-84). В экспериментах с модельными мазями на

основе вазелина, содержащих 1,0% соединений цинка, определяли степень высвобождения ионов цинка методом Кривчинского [19]. Полупроницаемой мембраной служила целлофановая плёнка для диализа, контактирующая с одной стороны с модельной мазью, с другой – с 50% водным раствором этилового спирта. Установка, используемая для диализа, состояла из стеклянной трубки длиной 15 см, сечением 20 мм², на один конец которой крепили целлофановую плёнку, и сосуда вместимостью 100 см³. На внутреннюю поверхность мембраны равномерным слоем наносили точную навеску исследуемого образца мази (2,0 г), которую затем неподвижно закрепляли на конце диализной трубки. Диализную трубку вносили в химический стакан с диализной средой и погружали на глубину не более 3 мм. Концентрацию ионов цинка в растворе определяли с помощью цинк-селективного электрода марки ХС-Zn-001 (Россия). Активность ионов цинка в диализной среде измеряли в течение 20 мин, эквивалентном времени высыхания и впитывания мазей на коже. В качестве контроля использовали вазелин без добавления соединений цинка.

Для определения токсичности исследуемых соединений цинка готовили их водные растворы (дистиллированная вода). Серии растворов биотестировали, оценивая угнетение биолюминесценции бактериального препарата «Эколюм» на основе условно непатогенного штамма *E. coli* на приборе «Биотокс» (Россия) согласно ПНД Ф Т 14.1:2:3:4.11-04. Контролем служила дистиллированная вода без добавок токсикантов. *Escherichia coli* является стандартным тест-организмом для оценки антимикробной активности средств, содержащих соединения цинка [20].

Перед проведением экспериментов методика определения токсичности была валидирована по показателю повторяемость. Установлено, что относительное среднеквадратическое отклонение при определении индекса токсичности суспензии оксида цинка и салицилата цинка составило 8,8%, цинковой соли пирролидонкарбоновой кислоты – 13,2% (P=0,95, n=6).

Результаты и обсуждение

Степень высвобождения ионов цинка. С помощью цинк-селективного электрода устанавливали концентрацию ионов цинка в диализной среде и высчитывали долю ионов Zn²⁺, которая преодолела полупроницаемую целлофановую мембрану, через 20 минут, от всего количества Zn(II) в мази (табл.).

В модельных 1% мазях внесённое количество Zn(II) было разным. Исходная концентрация Zn(II) в мази в форме ZnO была в 3,9 и в 4,6 раз больше, чем в мазях в виде ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O соответственно. Однако, из мази с ZnO в раствор диффундировало всего 0,31% ионов цинка, что в 5,1 и 6,0 раз меньше значения аналогичного показателя для мазей с ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O соответственно. Это объясняется тем, что оксид цинка малорастворим в воде и этиловом спирте, тогда как оцениваемые соли более растворимы. Концентрация ионов цинка в диализной среде из мази с оксидом цинка была близка к величине растворимости данного соединения цинка (порядка 10⁻⁵ моль/дм³ [21]).

Антибактериальная активность. Снижение биолюминесценции препарата «Эколюм», добавленного в растворы соединений цинка, определяли через 30 мин. Диапазон иссле-

Таблица / Table
Степень высвобождения ионов цинка из мазей на основе вазелина в раствор
The degree of release of zinc ions from petroleum jelly-based ointments into solution

Вещество Substance	Исходная концентрация Zn(II) в вазелине, C · 10 ⁴ , моль/дм ³ The initial Zn(II) content, C · 10 ⁴ , mol/dm ³	Диффундирующая концентрация Zn ²⁺ в вазелине, C · 10 ⁴ , моль/дм ³ The diffusing Zn ²⁺ content, C · 10 ⁴ , mol/dm ³	Выход Zn ²⁺ в раствор % Release of Zn ²⁺ into solution, %
ZnO	1082	3,4 (pZn = 3,5)	0,31
ZnPCA	276	4,4 (pZn = 3,4)	1,59
Zn(Sal) ₂ ·2H ₂ O	235	4,4 (pZn = 3,4)	1,87

Примечание: исходная концентрация Zn(II) в вазелине – расчётная величина, исходя из количеств внесённых соединений; диффундирующая концентрация Zn²⁺ в вазелине – расчётная величина, зависящая от концентрации, определённой в диализной среде.

Note: ZnPCA – zinc pyrrolidone carboxylate; Zn(Sal)₂·2H₂O – zinc salicylate dihydrate; the initial Zn(II) content in petrolatum is a calculated value based on the amounts of added compounds; the diffusing Zn²⁺ content in petrolatum is a calculated value depending on the concentration determined in the dialysis medium.

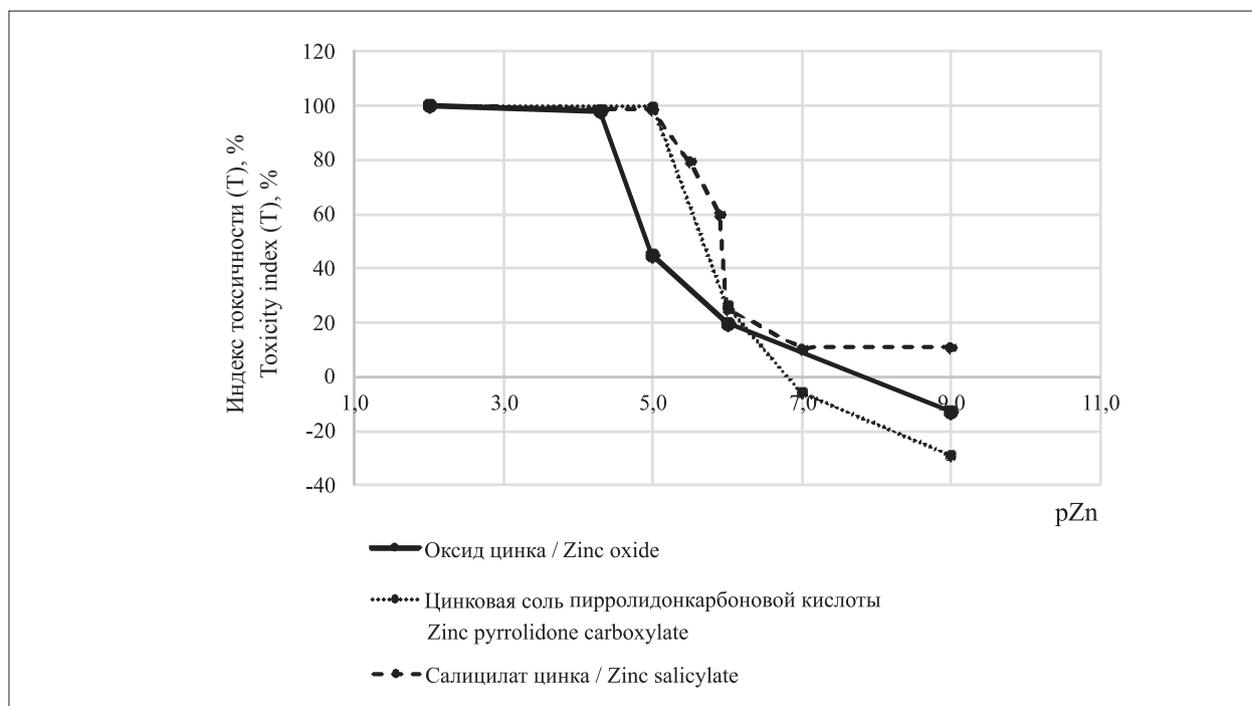


Рис. Кривые «доза-эффект» водных растворов/суспензий ZnO, ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O в отношении бактериального препарата «Эколюм»
Fig. Dose-effect curves of aqueous solutions/suspensions of ZnO, ZnPCA and Zn(Sal)₂·2H₂O for the bacterial preparation “Ecolume”

двумя концентрациями был 10⁻⁹–10⁻² моль/дм³ в расчёте на Zn(II) (рис.).

Антибактериальная активность всех соединений цинка возрастала с увеличением их концентраций в растворах (для ZnO концентрации более 10⁻⁵ моль/дм³ – суспензии). Растворы ZnO и ZnPCA с наименьшей тестируемой концентрацией Zn(II) (10⁻⁹ моль/дм³) не снижали биолюминесценцию препарата на основе *E. coli*, в отличие от аналогичного раствора Zn(Sal)₂·2H₂O, проявляющего антибактериальный эффект и в минимальной концентрации. В диапазоне концентраций соединений цинка 10⁻⁷–10⁻⁵ моль/дм³ все индексы токсичности растворов ZnO были ниже, чем показатели ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O. Максимальное антибактериальное действие суспензии ZnO наблюдалось при концентрации на порядок большей (5·10⁻⁵ моль/дм³), чем у растворов ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O (10⁻⁵ моль/дм³). Следовательно, ZnO обладает меньшей антибактериальной активностью по сравнению с ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O. Салицилат цинка является наиболее токсичным из испытанных веществ.

Литературные данные подтверждают достаточно высокую антибактериальную активность салицилата цинка. Подтверждается меньшая антибактериальная активность окси-

да цинка по сравнению с салицилатом цинка [22–25], что обусловлено растворимостью соединений, возможностью высвобождения ионов цинка(II) в раствор и спецификой компонентов, входящих в состав соединения, кроме цинка [2, 12, 14, 20]. В меньшей степени в литературе уделено внимание ZnPCA, имеющиеся данные также указывают на антибактериальную эффективность соединения [4], однако не позволяют сопоставить его эффекты с действием оксида и салицилата цинка.

Полученные данные сопоставимы с результатами определения чувствительности используемого препарата «Эколюм» к модельному токсиканту – раствору сульфата цинка с pZn = 4,6 (2,6·10⁻⁵ моль/дм³). Его индекс токсичности (Т) составляет 98,0 у.е. Растворы/суспензии с ZnO оказались менее токсичными, а с ZnPCA и Zn(Sal)₂ более токсичными по сравнению с растворами модельного токсиканта.

Высокая степень токсичности достигается при концентрациях соединений Zn(II) 10⁻⁵ и 10⁻⁴ моль/дм³. Именно такого порядка концентрации Zn²⁺ диффундируют через полупроницаемую мембрану. Следовательно, концентрация всех действующих веществ в мазях на уровне 1% является достаточной для антибактериального эффекта. Следует иметь в виду, что бактерии, составляющие

естественный микробиом человека и других млекопитающих, часто чувствительнее к токсикантам, чем *E. coli* и патогенные бактерии [26].

Заключение

Соединения цинка используются в косметологии и медицине в качестве добавок, обеспечивающих антимикробное действие, что наряду с полезными свойствами несёт потенциальную опасность, прежде всего для человека и его микробиома. Кроме того, производство цинковых средств может вносить вклад в загрязнение окружающей среды.

В данной работе показано, что соединения цинка – ZnPCA и Zn(Sal)₂·2H₂O на порядок токсичнее, чем ZnO в отношении бактериального препарата «Эколюм» на основе *E. coli*. Одновременно они обладают биодоступностью в 5–6 раз превосходящей показатель для ZnO. Это позволяет использовать их для достижения антибактериального эффекта в меньших количествах, чем оксид цинка. Однако их поведение в окружающей среде требует дальнейшего изучения.

Представленный подход параллельного скрининга степени высвобождения и токсичности нескольких веществ позволяет выбирать соединение для производства продукции и его минимально достаточную концентрацию. Данный подход направлен на снижение токсикологического риска как для человека, так и для организмов в окружающей среде.

Литература

1. Kaur H., Garg N. Zinc toxicity in plants: a review // *Planta*. 2021. V. 253. No. 6. Article No. 129. doi: 10.1007/s00425-021-03642-z
2. Сазанов А.В., Товстик Е.В., Козвонин В.А., Казакова А.А. Оценка биодоступности хелатного цинка в различных типах почвы // *Теоретическая и прикладная экология*. 2021. № 1. С. 181–187. doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-181-187
3. Scott L.N., Fiume M., Zhu J., Bergfeld W.F., Belisito D.V., Hill R.A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Marks J.G.Jr., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Heldreth B. Safety assessment of zinc salts as used in cosmetics // *Int. J. Toxicol.* 2024. V. 27. No. 2 Suppl. P. 5S–69S. doi: 10.1177/10915818241227124
4. Abendrot M., Płuciennik E., Felczak A., Zawadzka K., Piątczak E., Nowaczyk P., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) complexes of amino acids as new active ingredients for anti-acne dermatological preparations // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 22. No. 4. Article No. 1641. doi: 10.3390/ijms22041641
5. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health // *J. Appl. Toxicol.* 2015. V. 35. No. 6. P. 551–572. doi: 10.1002/jat.3129
6. Ruttkay-Nedecky B., Nejdil L., Gumulec J., Zitka O., Masarik M., Eckschlager T., Stiborova M., Adam V., Kizek R. The role of metallothionein in oxidative stress // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. No. 3. P. 6044–6066. doi: 10.3390/ijms14036044
7. Agnew U.M., Slesinger T.L. Zinc toxicity // *StatPearls* [Электронный ресурс] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554548/> (Дата обращения: 27.03.2024).
8. Xu F.F., Imlay J.A. Silver(I), mercury(II), cadmium(II), and zinc(II) target exposed enzymic iron-sulfur clusters when they toxify *Escherichia coli* // *App. Environ. Microbiol.* 2012. V. 78. No. 10. P. 3614–3621. doi: 10.1128/AEM.07368-11
9. Cuajungco M.P., Lees G.J. Diverse effects of metal chelating agents on the neuronal cytotoxicity of zinc in the hippocampus // *Brain Res.* 1998. V. 799. No. 1. P. 97–107. doi: 10.1016/S0006-8993(98)00482-x
10. Sruthi S., Ashtami J., Mohanan P.V. Biomedical application and hidden toxicity of Zinc oxide nanoparticles // *Mater. Today Chem.* 2018. V. 10. P. 175–186. doi: 10.1016/j.mtchem.2018.09.008
11. Wani A.L., Parveen N., Ansari M.O., Ahmad Md.F., Jameel S., Shadab G.G.H.A. Zinc: an element of extensive medical importance // *Curr. Med. Res. Pract.* 2017. V. 7. No. 3. P. 90–98. doi: 10.1016/j.cmrp.2017.02.006
12. Swinkels J.W.G.M., Kornegay E.T., Versteegen M.W.A. Biology of zinc and biological value of dietary organic zinc complexes and chelates // *Nutr. Res. Rev.* 1994. V. 7. No. 1. P. 129–149. doi: 10.1079/NRR19940009
13. Sharma R., Garg R., Kumari A. A review on biogenic synthesis, applications and toxicity aspects of zinc oxide nanoparticles // *EXCLI Journal*. 2020. V. 19. P. 1325–1340. doi: 10.17179/excli2020-2842
14. Kumar B., Devi J., Dubey A., Tufail A., Sharma S. Exploring the antimalarial, antioxidant, anti-inflammatory activities of newly synthesized transition metal(II) complexes bearing thiosemicarbazone ligands: Insights from molecular docking, DFT, MESP and ADMET studies // *Inorg. Chem. Commun.* 2024. V. 159. Article No. 111674. doi: 10.1016/j.inoche.2023.111674
15. Козихонов А.У., Джулаев У.Н., Раджабов У.Р., Шухратзода М., Бобиев Г.М. Исследование процессов образования координационных соединений цинка(II) с аминокислотами // *Доклады Академии наук Республики Таджикистан*. 2015. Т. 58. № 7. С. 608–614.
16. Takino Y., Okura F., Kitazawa M., Iwasaki K., Tagami H. Zinc 1-pyrrolidone carboxylate inhibits the UVA-induced production of matrix metalloproteinase-1 by *in vitro* cultured skin fibroblasts, whereas it enhances their collagen synthesis // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2012. V. 34. No. 1. P. 23–28. doi: 10.1111/j.1468-2494.2011.00676.x
17. Klug H.P., Alexander L.E., Sumner G.G. The crystal structure of zinc salicylate dihydrate // *Acta Cryst.* 1958. V. 11. P. 44–46. doi: 10.1107/S0365110X58000086

18. Шашлова М.Ю., Гребенникова Т.Д., Соловьева М.Е., Киенская К.И., Буторова И.А. Разработка композиций медицинского назначения на основе соединений цинка // *Успехи в химии и химической технологии*. 2022. Т. 36. № 8. С. 81–83.
19. Сушинская О.А., Голяк Н.С., Царенков В.М. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм // *Вестник фармации*. 2019. № 4 (86). С. 86–96.
20. Pasquet J., Chevalier Y., Pelletier J., Couval E., Bouvier D., Bolzinger M.-A. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide // *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* 2014. V. 457. No. 1. P. 263–274. doi: 10.1016/j.colsurfa.2014.05.057
21. Dirkse T.P. The solubility product constant of ZnO // *J. Electrochem. Soc.* 1986. V. 133. P. 1656–1657. doi: 10.1149/1.2108985
22. Mishra G., Praharaj P., Pandey S., Parida S. Biodegradable layered double hydroxide based polymeric films for sustainable food packaging applications // *Appl. Clay Sci.* 2023. V. 240. Article No. 106978. doi: 10.1016/j.clay.2023.106978
23. Cheraghipour K., Azarhazine M., Zivdari M., Beiranvand M., Shakib P., Rashidipour M., Mardanshah O., Mohaghegh M.A., Marzban A. Evaluation of scolicedal potential of salicylate coated zinc nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscoleces // *Exp. Parasitol.* 2023. V. 246. Article No. 108456. doi: 10.1016/j.expara.2022.108456
24. Motelica L., Vasile B.-S., Ficai A., Surdu A.-V., Ficai D., Oprea O.C., Andronescu E., Mustătea G., Ungureanu E.L., Dobre A.A. Antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles loaded with essential oils // *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. Article No. 2470. doi: 10.3390/pharmaceutics15102470
25. Хамраева З.Т., Ахмедова З.Р., Шонохунов Т.Э., Мирхалисов М.М., Юнусов Х.Э., Сарымсаков А.А. Изучение антимикробной активности наночастицы серебра и оксида цинка на целлюлозном носителе // *Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.* 2023. № 9 (111) [Электронный ресурс] <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/15858> (Дата обращения: 10.07.2024).
26. Ghazisaedi F., Ciesinski L., Bednorz C., Johans V., Pieper L., Tedin K., Wieler L.H., Günther S. Phenotypic zinc resistance does not correlate with antimicrobial multi-resistance in fecal *E. coli* isolates of piglets // *Gut Pathog.* 2020. V. 12. Article No. 4. doi: 10.1186/s13099-019-0342-5
2021. No. 1. P. 181–187 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2021-1-181-187
3. Scott L.N., Fiume M., Zhu J., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Hill R.A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Marks J.G.Jr., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Heldreth B. Safety assessment of zinc salts as used in cosmetics // *Int. J. Toxicol.* 2024. V. 27. No. 2 Suppl. P. 5S–69S. doi: 10.1177/10915818241227124
4. Abendrot M., Płuciennik E., Felczak A., Zawadzka K., Piąteczak E., Nowaczyk P., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) complexes of amino acids as new active ingredients for anti-acne dermatological preparations // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. No. 4. Article No. 1644. doi: 10.3390/ijms22041644
5. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health // *J. Appl. Toxicol.* 2015. V. 35. No. 6. P. 551–572. doi: 10.1002/jat.3129
6. Ruttikay-Nedecky B., Nejd L., Gumulec J., Zitka O., Masarik M., Eckschlager T., Stiborova M., Adam V., Kizek R. The role of metallothionein in oxidative stress // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. No. 3. P. 6044–6066. doi: 10.3390/ijms14036044
7. Agnew U.M., Slesinger T.L. Zinc toxicity // *StatPearls* [Internet resource] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554548/> (Accessed: 27.03.2024).
8. Xu F.F., Imlay J.A. Silver(I), mercury(II), cadmium(II), and zinc(II) target exposed enzymic iron-sulfur clusters when they toxify *Escherichia coli* // *App. Environ. Microbiol.* 2012. V. 78. No. 10. P. 3614–3621. doi: 10.1128/AEM.07368-11
9. Cuajungco M.P., Lees G.J. Diverse effects of metal chelating agents on the neuronal cytotoxicity of zinc in the hippocampus // *Brain Res.* 1998. V. 799. No. 1. P. 97–107. doi: 10.1016/S0006-8993(98)00482-x
10. Sruthi S., Ashtami J., Mohanan P.V. Biomedical application and hidden toxicity of Zinc oxide nanoparticles // *Mater. Today Chem.* 2018. V. 10. P. 175–186. doi: 10.1016/j.mtchem.2018.09.008
11. Wani A.L., Parveen N., Ansari M.O., Ahmad Md.F., Jameel S., Shadab G.G.H.A. Zinc: an element of extensive medical importance // *Curr. Med. Res. Pract.* 2017. V. 7. No. 3. P. 90–98. doi: 10.1016/j.cmrp.2017.02.006
12. Swinkels J.W.G.M., Kornegay E.T., Versteegen M.W.A. Biology of zinc and biological value of dietary organic zinc complexes and chelates // *Nutr. Res. Rev.* 1994. V. 7. No. 1. P. 129–149. doi: 10.1079/NRR19940009
13. Sharma R., Garg R., Kumari A. A review on biogenic synthesis, applications and toxicity aspects of zinc oxide nanoparticles // *EXCLI Journal.* 2020. V. 19. P. 1325–1340. doi: 10.17179/excli2020-2842
14. Kumar B., Devi J., Dubey A., Tufail A., Sharma S. Exploring the antimalarial, antioxidant, anti-inflammatory activities of newly synthesized transition metal(II) complexes bearing thiosemicarbazone ligands: Insights from molecular docking, DFT, MESP and ADMET studies // *Inorg. Chem. Commun.* 2024. V. 159. Article No. 111674. doi: 10.1016/j.inoche.2023.111674

References

1. Kaur H., Garg N. Zinc toxicity in plants: a review // *Planta.* 2021. V. 253. No. 6. Article No. 129. doi: 10.1007/s00425-021-03642-z
2. Sazanov A.V., Tovstik E.V., Kozvonin V.A., Kazakova A.A. Assessment of the bioavailability of chelated zinc in various soil types // *Theoretical and Applied Ecology.*

15. Kozichonov A.U., Dzhulaev U.N., Rajabov U.R., Mizhgon Sh., Bobiev G.M. The study of the formation coordination compounds of zinc(II) with aminoacid // Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. 2015. No. 7. P. 608–614 (in Russian).
16. Takino Y., Okura F., Kitazawa M., Iwasaki K., Tagami H. Zinc l-pyrrolidone carboxylate inhibits the UVA-induced production of matrix metalloproteinase-1 by *in vitro* cultured skin fibroblasts, whereas it enhances their collagen synthesis // Int. J. Cosmet. Sci. 2012. V. 34. No. 1. P. 23–28. doi: 10.1111/j.1468-2494.2011.00676.x
17. Klug H.P., Alexander L.E., Sumner G.G. The crystal structure of zinc salicylate dihydrate // Acta Cryst. 1958. V. 11. P. 41–46. doi: 10.1107/S0365110X58000086
18. Shashlova M.Yu., Grebennikova T.D., Solovyova M.E., Kienskaya K.I., Butorova I.A. Medical compositions based on zinc compounds // Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii. 2022. V. 36. No. 8. P. 81–83 (in Russian).
19. Sushinskaya O.A., Golyak N.S., Tsarenkov V.M. Methods for studying the release of active substances from external drug forms // Vestnik farmacii. 2019. No. 4 (86). P. 86–96 (in Russian).
20. Pasquet J., Chevalier Y., Pelletier J., Couval E., Bouvier D., Bolzinger M.-A. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide // Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp. 2014. V. 457. No. 1. P. 263–274. doi: 10.1016/j.colsurfa.2014.05.057
21. Dirkse T.P. The solubility product constant of ZnO // J. Electrochem. Soc. 1986. V. 133. P. 1656–1657. doi: 10.1149/1.2108985
22. Mishra G., Praharaaj P., Pandey S., Parida S. Biodegradable layered double hydroxide based polymeric films for sustainable food packaging applications // Appl. Clay Sci. 2023. V. 240. Article No. 106978. doi: 10.1016/j.clay.2023.106978
23. Cheraghipour K., Azarhazine M., Zivdari M., Beiranvand M., Shakib P., Rashidipour M., Mardanshah O., Mohaghegh M.A., Marzban A. Evaluation of scolicidal potential of salicylate coated zinc nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscoleces // Exp. Parasitol. 2023. V. 246. Article No. 108456. doi: 10.1016/j.exppara.2022.108456
24. Motelica L., Vasile B.-S., Fikai A., Surdu A.-V., Fikai D., Oprea O.-C., Andronescu E., Mustătea G., Ungureanu E.L., Dobre A.A. Antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles loaded with essential oils // Pharmaceutics. 2023. V. 15. Article No. 2470. doi: 10.3390/pharmaceutics15102470
25. Khamraeva Z.T., Akhmedova Z.R., Shonakhunov T.E., Mirkholisov M.M., Yunusov Kh.E., Sarymsakov A.A. Study of the antimicrobial activity of silver and zinc oxide nanoparticles on a cellulose carrier // Universum: khimiya i biologiya: elektron. nauchn. zhurn. 2023. No. 9 (111) [Internet resource] <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/15858> (Accessed: 11.07.2024).
26. Ghazisaeedi F., Ciesinski L., Bednorz C., Johans V., Pieper L., Tedin K., Wieler L.H., Günther S. Phenotypic zinc resistance does not correlate with antimicrobial multi-resistance in fecal *E. coli* isolates of piglets // Gut Pathog. 2020. V. 12. Article No. 4. doi: 10.1186/s13099-019-0342-5