

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНОЙ НАГРУЗКИ ЦИНКОМ НА НОРМАЛЬНОЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ДВИГАТЕЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

**А.Ф. Якимовский**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**РЕЗЮМЕ.** В хронических экспериментах на крысах изучено влияние пищевой нагрузки ацетатом цинка на двигательное поведение: нормальное (свободное – в «открытом поле» и избегательное условно-рефлекторное – в «челночной камере») и патологическое (хорео-миоклонический гиперкинез, вызванный введением в неостриатум 2 мкг антагониста ГАМК-А рецепторов пикротоксина). Крысы получали ацетат цинка в пищевых шариках, содержащих 4 мг вещества (16 мг/кг). Показано, что потребление крысами 12 мг ацетата цинка в неделю не влияло на нормальное двигательное поведение. Потребление крысами 24 мг ацетата цинка в неделю снижало точность реализации условного рефлекса активного избегания в среднем по группе до уровня 65–70% правильных ответов, но способствовало восстановлению у крыс нарушенного пикротоксином условно-рефлекторного избегательного поведения и снижало воспроизводимость гиперкинеза (аналога гиперкинеза при хорее Гентингтона у человека), предупреждало его генерализацию. Приведено обсуждение влияния цинка на двигательное поведение в зависимости от его дозы и режима введения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цинк, пикротоксин, неостриатум, свободная двигательная активность, избегательное поведение, гиперкинез.

### ВВЕДЕНИЕ

Цинк, наряду с другими эссенциальными биоэлементами, находится под пристальным вниманием специалистов (Marcellini et al., 2006; Скальная, 2013; Prasad, 2014; Сальникова, 2016). Реальностью становится проблема цинк-дефицитных состояний, особенно у лиц старшего возраста (Шантырь и др., 2015), доля которых в популяции растет. В последние десятилетия интенсивно исследуется нейробиологическая роль цинка (Якимовский, 2019), его значимость для деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и, следовательно, для обеспечения когнитивных функций, высших форм поведения. Актуальным является изучение дисбаланса цинка в патогенезе ряда неврологических заболеваний (Prasad, 2014), в частности, двигательных нарушений, связанных с дисфункцией подкорковых узлов головного мозга, – болезни Вильсона–Коновалова, болезни Паркинсона, большой хо-

реи – болезни Гентингтона. Особую актуальность проблеме придает то, что до сих пор не существует эффективной лекарственной терапии хорей Гентингтона: в Европе зарегистрирован лишь один препарат для ее лечения – тетрабеназин (Селиверстов и др., 2018), но и его эффективность не велика.

**Ц е л ь р а б о т ы** – исследование влияния пищевой нагрузки цинком (в виде пищевых шариков) на нормальное и патологическое двигательное поведение крыс.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реализацию двигательных и когнитивных функций исследовали с использованием тестирования «свободного», спонтанного двигательного поведения в «открытом поле»; двигательное условно-рефлекторное избегательное поведение изучали согласно методике выработки и реализации условного рефлекса активного избегания

\* Адрес для переписки:

**Якимовский Андрей Фёдорович**  
E-mail: jakim2010@gmail.com

(УРАИ) в «челночной камере». Влияние цинка на патологическое двигательное поведение исследовали на модели аналога гиперкинеза при хорее Гентингтона у человека – хорео-миоклонического гиперкинеза, вызываемого многократным введением в ростральный неостриатум крыс блокатора ГАМК-А рецепторов пикротоксина (Якимовский, Варшавская, 2006).

В эксперименте использовали 25 белых крыс-самцов линии Вистар массой 250 г с выработанным условным рефлексом активного избегания в «челночной камере» размером 650×550×300 мм, разделенной на освещенную и затемненную половины, через проволочный пол которой подается электрический ток силой 1 мА. Крысы обучались покидать затемненную половину не позднее 10 с действия условного раздражителя (тон 7000 Гц). У крыс добивались выработки навыка не ниже 80% уровня правильных ответов (отношение в процентах правильно выполненных реакций к общему числу предъявляемых условных раздражителей). При последующем ежедневном тестировании за опыт подавали 10 сочетаний условного и безусловного раздражителей с промежутком 30–40 с. В установке «открытое поле» (ящик с квадратным дном, расчерченным на 16 квадратов 165×165 мм) оценивали спонтанную двигательную активность (пересечение границ квадратов пола) и исследовательское поведение (количество поднятий на задние лапы). После трех дней адаптации к новым условиям и угашения реакции на новизну, проводили два контрольных теста, данные которых (в качестве фоновых) использовали для последующей статистической обработки. Время тестирования в «открытом поле» – 3 мин. Каждому из животных под нембуталовым наркозом (40–60 мг/кг) двусторонне в область рострального отдела неостриатума по стереотаксическим координатам (ростральнее брегмы на 1,0–1,5 мм, латеральнее средней линии черепа на 2,0–2,5 мм и вентральнее его поверхности на 6,0–6,5 мм) вживляли гибкие микроинъекторы, заполненные раствором вещества на 15–20 инъекций. Способ введения описан ранее (Якимовский, Варшавская, 2004).

Крысы содержались в индивидуальных клетках. Пищевой рацион был стандартным; нагрузка цинком начиналась за 3–4 недели до основного эксперимента, сопровождала процесс выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ), продолжалась в период микро-

инъекций и после их отмены. Крысы получали ацетат цинка в дневное время в составе пищевого шарика (из молотого вареного мяса с добавкой рубленой кожуры свежего огурца), содержащего 4 мг вещества (16 мг/кг массы тела), после чего животным выдавали суточную норму корма.

Животные были разделены на три группы. В первой и второй группах изучалось влияние цинка на нормальное двигательное поведение крыс – спонтанное в «открытом поле» и условно-рефлекторное избегательное – в «челночной камере». В ростральный стриатум этих крыс инъецировали стерильный апирогенный физиологический раствор (0,9%-ный раствор хлорида натрия). Объем одной инъекции (во всех группах опытов) составлял 1 мкл. Первая группа (5 крыс) получала 12 мг ацетата цинка в неделю: шарик, содержащий 4 мг ацетата цинка выдавали крысе 3 раза в неделю с промежутком в 1–2 дня. Вторая группа (11 крыс) имела нагрузку в 24 мг ацетата цинка в неделю (4 мг 6 раз в неделю). В третьей группе (9 животных) изучали влияние нагрузки цинком на патологическое поведение (хорео-миоклонический гиперкинез) – в стриатум крыс инъецировали блокатор ГАМК-А рецепторов пикротоксин – 2 мкг («Serva», Германия). Нагрузка ацетатом цинка у крыс третьей группы была аналогичной второй группе крыс – 24 мг в неделю.

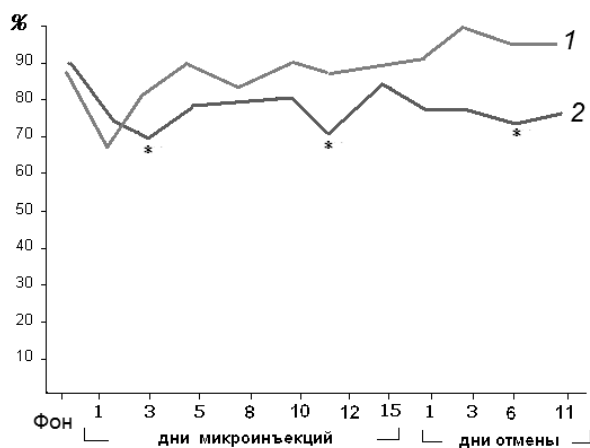
Эксперименты начинали через 2–3 дня после операции. Ежедневно в течение двух недель производили микроинъекции. Тестирование поведения проводили с промежутком в 1–3 дня. Опыты начинали через 15 мин после очередной внутристриарной микроинъекции: вначале животных помещали в «открытое поле», затем проводили тестирование в «челночной камере», по итогам которого оценивали успешность реализации рефлекса (отношение своевременных переходов на светлую половину камеры к общему числу подаваемых условных раздражителей, в процентах) и его латентный период (время в секундах от момента подачи условного раздражителя до исполнения навыка). После прекращения микроинъекций эксперименты продолжали еще в течение недели (продолжалась нагрузка цинком), исследовали возможную динамику восстановления нарушенных двигательных функций.

По окончании опытов проводили морфологический контроль локализации канюль. У всех животных кончики канюль располагались в об-

ласти неостриатума (животные с иной локализацией канюль выбраковывались, полученные по ним данные в публикации не представлены). При статистическом анализе рассчитывали средние арифметические значения по группе животных, стандартные ошибки и стандартные отклонения. Показатели в очередной день инъекций сравнивали с показателями той же группы животных до вживления канюль. Значимость различий оценивали по критерию  $t$  Стьюдента, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

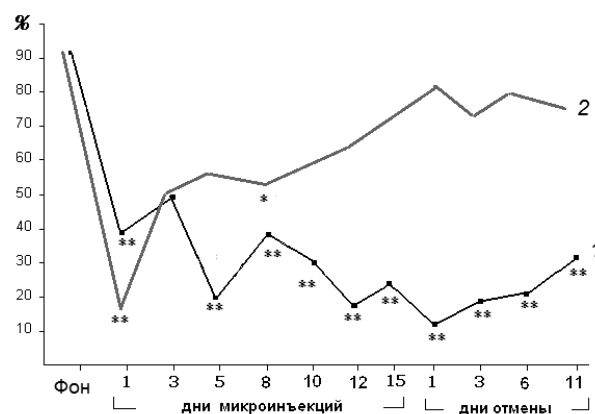
У животных первой группы с нагрузкой ацетатом цинка 12 мг в неделю только после первой микроинъекции наблюдалось снижение реализации УРАИ до уровня 65% правильных ответов: возросло число ошибок – крысы не покидали опасную половину «челночной камеры» за положенные 10 с (рис. 1, кривая 1). Это совпадает с ранее полученными данными (Якимовский, Варшавская, 2006; Якимовский, 2014). Предполагается, что этот факт связан с влиянием операционной травмы на поведение и когнитивные функции.



**Рис. 1.** Динамика показателя точности реализации условного рефлекса активного избегания у крыс в «челночной камере» на фоне хронического введения в ростральные неостриатумы 1 мкл физиологического раствора и с пищевой нагрузкой ацетатом цинка 12 мг в неделю (2). По оси абсцисс: дни опытов (фон, период микроинъекций и период после их отмены); по оси ординат – число выполненных условно-рефлекторных актов к общему числу предъявленных за опыт условных раздражителей (%); достоверных отличий показателя (сравнение двух рядов по Стьюденту) по сравнению с фоновыми значениями до начала микроинъекций – \*  $p = 0,05$

Более существенными были изменения поведения у крыс второй группы с нагрузкой цинком 24 мг в неделю. Реализация условно-рефлекторного навыка у них была понижена на протяжении всего цикла опытов (рис. 1, кривая 2), несмотря на то, что не во все дни это отставание было достоверным в сравнении с фоном до начала введений. Интенсивность спонтанной двигательной активности «в открытом поле» у крыс обеих групп не изменялась – животные были адаптированы к установке, их перемещения в ней были минимальны, большинство крыс дремала все три минуты теста.

Эффекты внутривентрикулярного введения пикротоксина описаны ранее (Якимовский, Варшавская, 2006; Якимовский, 2014) и в данной работе использованы для сравнительного анализа. У крыс не только в период микроинъекций пикротоксина, но и после их окончания практически полностью терялась способность к реализации избегательного условно-рефлекторного навыка (рис. 2, кривая 1). Спонтанная двигательная активность по тесту в «открытом поле» у них достоверно увеличивалась. Но главным в эффектах пикротоксина было патологическое двигательное поведение – хореомиофонический гиперкинез (неконтролируемые стереотипные движения различных частей тела), основные характеристики которого совпадают с таковыми при хорее Гентингтона у человека.



**Рис. 2.** Динамика показателя точности реализации условного рефлекса избегания у крыс в «челночной камере» на фоне хронического введения в ростральные неостриатумы 2 мкг пикротоксина без нагрузки цинком (1) и с алиментарным потреблением ацетата цинка 24 мг в неделю (2). Условные обозначения те же, что и на рис. 1. Случаи достоверных отличий показателя (сравнение двух рядов по Стьюденту) – \*  $p = 0,05$ ; \*\*  $p = 0,01$

При микроинъекции 2 мкг пикротоксина двусторонне в ростральный неостриатум, гиперкинез воспроизводился у всех крыс. Он начинался с мелких подергиваний головы или лапы, постепенно их частота и амплитуда увеличивалась, движения становились более интенсивными и у половины животных они охватывали всё тело (стадия генерализации гиперкинеза).

Пищевая нагрузка цинком (третья экспериментальная группа) предотвращала полную потерю условно-рефлекторного навыка и способствовала его восстановлению (рис. 2, кривая 2). Гиперактивность в тесте «открытое поле», индуцируемая пикротоксином, несколько снижалась, статистической достоверности этого сдвига в двигательном поведении не зарегистрировано. Влияние цинка оказалось достаточно эффективным и в отношении показателей гиперкинеза, вызываемого пикротоксином. Снизилась его воспроизводимость: у трех (из девяти) крыс третьей группы гиперкинез не развивался вовсе, еще у трех – носил abortивный характер (возникал лишь однократно на первой неделе цикла введения) и только у остальных трех крыс показатели гиперкинеза совпадали с таковыми у сравниваемой группы животных с одним пикротоксином. И, наконец, такой важный показатель, как генерализация гиперкинеза, наблюдался только у одной крысы. Формальные параметры гиперкинеза в среднем по группе оставались неизменными: латентный период его возникновения (время от микроинъекции до первых его проявлений) составил в первый день эксперимента в среднем по группе  $8,8 \pm 3,1$  мин (у крыс с введением одного пикротоксина –  $9,6 \pm 4,2$  мин); средняя продолжительность гиперкинеза составляла  $88,7 \pm 40,2$  мин ( $89,4 \pm 27,7$  мин).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Пищевая нагрузка ацетатом цинка либо не влияла на нормальную двигательную активность, либо (при нагрузке 24 мг в неделю), снижала условно-рефлекторную (когнитивную) деятельность крыс. В то же время в ситуации, когда способность к реализации УРАИ нарушалась блокадой ГАМК-А рецепторов неостриатума пикротоксином, цинк способствовал восстановлению утерянных способностей. Нагрузка цинком предотвращала возникновение или понижала проявления патологического двигательного поведения в виде пикротоксинового гиперкинеза.

Полученные в работе факты совпадают с результатами ранее проведенных исследований в аналогичных условиях опыта, но с питьевой нагрузкой ацетатом цинка (Якимовский, 2014), в которых была зарегистрирована сходная динамика восстановления УРАИ, но влияния на патологическое двигательное поведение – пикротоксиновый гиперкинез – не было. Проведенное ранжирование крыс по уровню потребления цинка с водой позволило выявить определенную дозозависимость во влиянии на двигательное поведение крыс. Показано, что только в группе животных с нагрузкой примерно 40 мг за две недели опыта получено восстановление нарушенного пикротоксином условно-рефлекторного навыка. Меньшая нагрузка цинком – порядка 20 мг – не только не была эффективной, но даже усугубляла негативные влияния пикротоксина на показатели УРАИ (Якимовский, 2014).

В данной работе, благодаря более высокой алиментарной нагрузке цинком – 48 мг за две недели опыта (теоретически при диссоциации 1 мг ацетата цинка образуется 0,356 мг – 5,45 мкмоль цинка) и ритмичному поступлению металла в организм, удалось достичь эффекта и в отношении пикротоксинового гиперкинеза. Следует добавить, что поступление цинка в организм с пищей обеспечивает его более эффективную сорбцию в тонком кишечнике, в сравнении с введением в растворе (Lønnerdal, 2000), хотя интенсивность сорбции цинка не имеет линейной зависимости от его дозы: из 40 мкмоль цинка всасывается 73% этого элемента, а из 200 мкмоль – только 46%.

Потребности человека в цинке (Сальникова, 2016), взаимосвязь уровня содержания цинка в организме и показателей ментальной, когнитивной сферы человека и его сдвига при определенной мозговой патологии – эти актуальные вопросы являются предметом изучения многих исследователей. Получены данные о понижении цинка в плазме крови у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (Brewer et al., 2010). Изучение корреляции диетологической нагрузки цинком, его содержания в плазме крови и когнитивной деффектностью у лиц старше 69 лет показало, что тесты на память и депрессию хуже выполнялись именно у лиц с пониженным содержанием цинка в плазме крови (Marcellini et al., 2006). В то же время посмертные исследования проб мозга

(черной субстанции среднего мозга и отделов неокортекса) пациентов, страдавших болезнью Паркинсона, не выявили четкого сдвига в содержании цинка, в отличие от содержания меди (достоверное снижение) и железа (достоверное повышение) (Genoud et al., 2017). Показательно (Mlyniec, Nowak, 2012), что четырех- и десятидневная депривация цинком создавала у мышей «продепрессивное состояние» и приводила к извращению эффектов антидепрессантов, но двухнедельная депривация, наоборот, создавала «антидепрессивное состояние», что является хорошей иллюстрацией зависимости знака поведенческого эффекта цинка от величины нагрузки этим биоэлементом и режимом его воздействия.

Доказано, что ионизированный цинк выделяется как ко-медиатор в возбуждающих глутаматергических синапсах головного мозга (Frederickson et al., 2000; Smart et al., 2004; Mott, Dingleline, 2011), регулируя возбудимость и функциональную активность нейронов. Но функции свободного «внепротеинового» цинка рассматриваются сейчас не только как модулятора синаптической передачи, но и как активного участника внутри нейрональной трансдукции (Якимовский, 2019). Для знака воздействия на указанный субстрат значима определенная динамически лабильная концентрация металла и она различна для каждого из них.

Значимой является и концентрация цинка вне синапса. Увеличение его концентрации во внесинаптическом пространстве усиливает ингибирующие влияния цинка на ГАМК-А рецепторы (Fujiyama et al., 2000; Sieghart, Sperk, 2002). Возрастание внесинаптического цинка сказывается на состоянии экstrasинаптических ГАМК-А рецепторов, и за счет ослабления внесинаптического тонического торможения (Belelli et al., 2009) может повыситься активность ГАМКергических интернейронов неостриатума, усилиться процесс дезингибирования, значимый для внутристриарной интеграции. Везикулированный цинк, «обслуживая» кортикостриарные глутаматергические проекции, через влияние на чувствительный к нему субстрат в строго определенных концентрациях может выполнять переключающую функцию «стрелочника», обеспечивать баланс эфферентаций в системе корково-подкорковых взаимоотношений, предупреждая развитие экстрапирамидной нейромоторной патологии. Зная и учитывая это, подбирая опреде-

ленную дозировку, способ и режим введения цинка, можно выработать терапевтические принципы коррекции имеющейся нейродегенеративной патологии и, отработывая профилактические мероприятия, предупредить их возникновение.

## ВЫВОДЫ

1. Пищевая нагрузка ацетатом цинка в относительно больших дозах (4 мг 6 раз в неделю), понижала когнитивную деятельность крыс линии Вистар: ухудшала реализацию усвоенного условного рефлекса активного избегания в «челночной камере». Меньшая нагрузка ацетатом цинка (4 мг, 3 раза в неделю) на условно-рефлекторную деятельность не влияла
2. В условиях нарушения реализации условного рефлекса активного избегания, сопровождающую блокаду ГАМК-А рецепторов неостриатума пикротоксином, алиментарная нагрузка ацетатом цинка способствовала восстановлению утерянного навыка условно-рефлекторного избегания.
3. Пищевая нагрузка ацетатом цинка предотвращала у крыс возникновение или понижала проявления патологического двигательного поведения – хорео-миоклонического гиперкинеза, вызванного внутристриарным введением пикротоксином.
4. Эффективность цинка в отношении двигательного поведения зависит от дозы, режима и пути поступления биоэлемента в организм, от конкретной формы нормального и патологического двигательного поведения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Сальникова Е.В. Потребность человека в цинке. Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17. № 4. С. 11–15.
- Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Лечение гиперкинезов при болезни Гентингтона. *Medica mente. Неврология*. 2018. Т. 4. № 1. С. 20–24.
- Скальная М.Г. Макро- и микроэлементы в питании жителей Москвы. *Микроэлементы в медицине*. 2013. Т. 14. № 3. С. 18–24.
- Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А. Цинк-дефицитные состояния жителей Санкт-Петербурга. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015. Т. 57. № 4. С. 12–16.
- Якимовский А.Ф. Способность цинка восстанавливать условный рефлекс избегания, нарушенный у крыс внутристриарным введением пикротоксина. *Микроэлементы в медицине*. 2014. Т. 15. № 3. С. 27–32.

Якимовский А.Ф. Нейробиология цинка. Успехи современной биологии. 2019. Т. 139. № 3. С. 267–279.

Якимовский А.Ф., Варшавская В.М. Этиопатогенез хореи Гентингтона: итоги и перспективы экспериментального моделирования. Медицинский академический журнал. 2006. Т. 6. № 2. С. 28–40.

Belelli D., Harrison N.L., Maguire J., Macdonald R.L., Walker M.C., Cope D.W. Extrasynaptic GABAA receptors: form, pharmacology, and function. *J. Neurosci.* 2009, 29 (41): 12757–12763.

Brewer G.J., Kanzer S.H., Zimmerman E.A., Molho E.S., Celmins D.F., Heckman S.M., Dick R. Subclinical zinc deficiency in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am. J. Alzheimers dis. other. demen.* 2010; 25(7): 572–575.

Extrasynaptic GABAA receptors: form, pharmacology, and function. *J. Neurosci.* 2009; 29 (41):12757–12763.

Frederickson Ch.J., Suh S.W., Silva D., Frederickson C.J., Thompson R.D. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J. Nutr.* 2000; 130(5):1471S–1483S.

Fujiyama F., Fritschy J.-M., Stephenson F.A., Bolam J.P. Synaptic localization of GABA-A receptor subunits in the striatum of the rat. *J. Comp. Neurol.* 2000; 416(2):158–172.

Genoud S., Roberts B.R., Gunn A.P., Halliday G.M.,

Lewis S.J.G., Ball H.J., Hare D.J., Double K.L. Double Subcellular compartmentalization of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017; 9:1447–1455.

Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* 2000; 130(5):1378S–1383S.

Marcellini F, Giuli C., Papa R., Gagliardi Dedoussis G., Herbein G., Fulop T., Monti D., Rink L., Jajte J., Mocchegiani E. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: zincage study. *Biogerontol.* 2006; 7:339–345.

Mlyniec K., Nowak G. Zinc deficiency induces behavioral alterations in the tail suspension test in mice. Effect of antidepressants. *Pharmacol. Rep.* 2012; 64(2):249–255.

Mott D.D., Dingledine R. Unraveling the role of zinc in memory. *PNAS.* 2011; 108(8):3103–3104.

Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. *Trace elem. in medic.* 2014; 15(1):3–12.

Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002; 2(8):795–816.

Smart T.G., Hosie A.M., Miller P.S. Zn<sup>2+</sup> ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *Neuroscientist.* 2004; 10(5):432–442.

## INFLUENCE OF ZINC ALIMENTARY TREATMENT ON NORMAL AND PATHOLOGICAL MOTOR BEHAVIOR OF RATS

*A.F. Yakimovskii*

Pavlov University, L`va Tolstogo str. 6-8, St.-Petersburg, Russian Federation;  
Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, St.-Petersburg, Russia

**ABSTRACT.** Chronic experiments were performed on rats to study the influence of prolonged acetic zinc alimentary treatment on normal (spontaneous movement in “open field and condition active avoidance reflex in “shuttle box”) and abnormal (choreomyoclonic hyperkinesia, produced by intrastriatal microinjections GABA-A receptors antagonist picrotoxin – 2 mcg) motor behavior. 4 mg acetic zinc is used by rats with food ball once a day. 12 mg zinc consumption by rats per week did not affected on normal behavior. While 24 mg is produced smaller negative effects on rats reflex performance to 65–70% correct responses (of total present during the experiment) but to improved condition avoidance behavior, violated by picrotoxin rats and reduce the reproducibility of picrotoxin-induced choreo-mioclonic hyperkinesia (human Huntington disease hyperkinesia analog). The influence of zinc on motor behavior depending on its dose and mode of administration is discussed.

**KEYWORDS:** zinc, picrotoxin, neostriatum, free locomotor activity, avoidance behavior, hyperkinesis.

### REFERENCES

- Salnikova E.V. Human needs for zink and its sources (review). *Trace elem. in med.* 2016; 17(4):11–15 (In Russ.).
- Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Treatment of hyperkinesia in Huntington`s disease. *Med. Mente. Neurol.* 2018; 4(1):20–24 (In Russ.).
- Skalnaya M.G. Macro- and trace elements in nutrition of moscovites. *Trace elem. med.* 2013; 14(3):18–24 (In Russ.).
- Shantyr` I.I., Yakovleva M.V., Vlasenko M.A. Zinc deficiency condition among the inhabitants of Saint-Petersburg. *Prevent. Clin. Med.* 2015; 4(57):12–16 (in Russ.).

- Yakimovskii A.F. The ability of zinc to recover conditioned avoidance reflex, disturbed by intrastriatal injection of picrotoxin in rats. *Trace elem. med.* 2014; 15(3):27–32 (In Russ.).
- Yakimovskii A.F. Neurobiology of zinc. *Biol. bull. rev.* 2019, 9(6): 532–542 (In Russ.).
- Yakimovskii A.F., Varshavskaya V. M. Etiopatogenesis of Huntington's disease: results and perspectives of experimental modeling. *Med. acad. j.* 2006; 6(2):28–40 (In Russ.).
- Belelli D., Harrison N.L., Maguire J., Macdonald R.L., Walker M.C., Cope D.W. Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors: form, pharmacology, and function. *J. Neurosci.* 2009, 29 (41): 12757–12763.
- Brewer G.J., Kanzer S.H., Zimmerman E.A., Molho E.S., Celmins D.F., Heckman S.M., Dick R. Subclinical zinc deficiency in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am. J. Alzheimers dis. other. demen.* 2010; 25(7): 572–575.
- Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors: form, pharmacology, and function. *J. Neurosci.* 2009; 29 (41):12757–12763.
- Frederickson Ch.J., Suh S.W., Silva D., Frederickson C.J., Thompson R.D. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J. Nutr.* 2000; 130(5):1471S–1483S.
- Fujiyama F., Fritschy J.M., Stephenson F.A., Bolam J.P. Synaptic localization of GABA-A receptor subunits in the striatum of the rat. *J. Comp. Neurol.* 2000; 416(2):158–172.
- Genoud S., Roberts B.R., Gunn A.P., Halliday G.M., Lewis S.J.G., Ball H.J., Hare D.J., Double K.L. Double Subcellular compartmentalization of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017; 9:1447–1455.
- Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* 2000; 130(5):1378S–1383S.
- Marcellini F, Giuli C., Papa R., Gagliardi Dedoussis G., Herbein G., Fulop T., Monti D., Rink L., Jajte J., Mocchegiani E. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: zincage study. *Biogerontol.* 2006; 7:339–345.
- Mlyniec K., Nowak G. Zinc deficiency induces behavioral alterations in the tail suspension test in mice. Effect of antidepressants. *Pharmacol. Rep.* 2012; 64(2):249–255.
- Mott D.D., Dingleline R. Unraveling the role of zinc in memory. *PNAS.* 2011; 108(8):3103–3104.
- Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects. *Trace elem. in medic.* 2014; 15(1):3–12.
- Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. *Curr. Top. Med. Chem.* 2002; 2(8):795–816.
- Smart T.G., Hosie A.M., Miller P.S. Zn<sup>2+</sup> ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *Neuroscientist.* 2004; 10(5):432–442.