

Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан, Д.С. Иванова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В представленном обзоре рассмотрены вопросы неспецифической профилактики острых респираторных вирусных инфекций с акцентом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с использованием витаминно-минеральных комплексов. Приводятся данные о возможностях микроэлементов селена и цинка, витаминов А, С, Е в профилактике и в процессе лечения пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями и инфекцией COVID-19. Обсуждается возможное применение витаминно-минеральных комплексов в реабилитационном периоде, при развитии синдрома хронической усталости в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение, реабилитация, постковидный синдром, синдром хронической усталости, нутрицевтики, селен, цинк, витамин А, витамин С, витамин Е.
Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 5: 33–46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160

Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan, Darya S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The presented review considers the issues of non-specific prevention of acute respiratory viral infections, with an emphasis on a new coronavirus infection (COVID-19) using vitamin and mineral complexes. Data are presented on the capabilities of selenium and zinc trace elements, vitamins A, C, E in the prevention and treatment of patients with acute respiratory viral infections and COVID-19 infection. The possible use of vitamin-mineral complexes in the rehabilitation period, with the development of chronic fatigue syndrome as part of the post-COVID syndrome, is discussed.

Key words: acute respiratory viral infections, novel coronavirus infection, COVID-19, prevention, treatment, rehabilitation, post-COVID syndrome, chronic fatigue syndrome, nutraceuticals, selenium, zinc, vitamin A, vitamin C, vitamin E.

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S. Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 5: 33–46. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00160

Введение

Общеизвестно, что острые респираторные заболевания, в первую очередь острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), относятся к массовым заболеваниям, которыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно болеет каждый третий-четвертый житель планеты. Острые респираторные инфекции являются плохо контролируемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [1]. Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 5 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пневмовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 3 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы и бокавирус, относящийся к парвовирусам) [2].

В XXI в. значимое место в структуре респираторных заболеваний стали занимать коронавирусы: SARS-CoV – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 г.; MERS-CoV – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, вспышка которого произошла в 2015 г. [2]; SARS-CoV-2 (вспышка впервые была зафиксирована в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г.) – вызвавший пандемию пневмонии нового типа COVID-19 и к весне 2020 г. ставший всемирной проблемой.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [3]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому

респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [3–5]. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [3].

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа [6, 7]. Исключением является новая коронавирусная инфекция COVID-19. Так, в настоящее время в Российской Федерации для вакцинации против новой коронавирусной инфекции зарегистрированы 10 различных вакцин [3].

Исследования иммунопатогенеза ОРВИ и гриппа последних десятилетий убедительно показали, что респираторные вирусы грубо вмешиваются в сбалансированную систему цитокинов. От адекватности последующих иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В организме первый эшелон антиинфекционной защиты обеспечивается клетками врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры), которые формируют реакции адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогена. При этом запускаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, активируются макрофаги, в дальнейшем подключаются вспомогательные или антигенпрезентирующие клетки. В итоге наблюдается выброс цитокинов иммунокомпетентными клетками, запускающих как местные, так и системные воспалительные реакции [8].

Современный подход к неспецифической профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [9, 10]. Традиционно с этой целью используются нутрицевтики, прежде всего витаминно-минеральные комплексы, а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности [9]. Обоснованием применению препаратов с иммуномодулирующим действием при ОРВИ и гриппе служат полученные данные о патогенетической роли цитокиновых реакций, которые запускают каскад иммунологических реакций клеточного и гуморального типа [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [11] и стала наиболее изучаемой респираторной вирусной инфекцией. В базе данных MEDLINE на запросы от 26.10.2022 получены следующие результаты: influenza –

151 085 источников, гриппе – 72 721, COVID-19 – 306 997 источников.

После двух лет преодоления пандемии коронавирусной болезни 19 (COVID-19) мы сейчас наблюдаем переломный момент. Сокращение тяжелых случаев и смертей от COVID-19 привело к увеличению значения нового заболевания, обозначаемого как постковидный синдром (пост-COVID-синдром). Термин «пост-COVID» используется для обозначения перманентности симптомов у пациентов, выздоровевших от тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Итальянские ученые отмечают, что пандемия COVID-19 вовсе не закончилась, учитывая появление новых штаммов SARS-CoV-2. Необходимы новые терапевтические стратегии в профилактике и/или лечении заболевания COVID-19 и постковидного синдрома [12].

Приобретенный мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет отметить определенную позитивную роль нутрицевтиков (витаминно-минеральных комплексов) в профилактике, в комплексной терапии инфекции COVID-19 и в комплексе реабилитационных мероприятий.

Нутрицевтики в профилактике ОРВИ и COVID-19

Скептическому отношению к применению нутрицевтиков при ОРВИ и COVID-19 противостоит проведенный литературный поиск в базе данных MEDLINE. Год назад (18.07.2021) на запрос «nutrition covid-19» найдено 3088 источников, «diet covid-19» – 930, «nutrient covid-19» – 540, «nutraceuticals covid-19» – 440 источников [13]. На аналогичные запросы, выполненные 21.10.2022, отмечается более чем двукратное увеличение количества литературных источников: «nutrition covid-19» найдено 6832 источника, «diet covid-19» – 2002, «nutrient covid-19» – 1329, «nutraceuticals covid-19» – 886 источников.

Внедрение оптимального питания с добавлением питательных микроэлементов и омега-3-жирных кислот является рентабельной и эффективной стратегией, помогающей снизить бремя инфекционных заболеваний во всем мире, прежде всего ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [14, 15].

Нутрицевтики могут проявлять противовирусную способность, либо напрямую вступая в защитный механизм, вмешиваясь в вирусы-мишени, либо косвенно, активируя клетки, связанные с адаптивной иммунной системой. В текущей ситуации с пандемией COVID-19 (отсутствие надлежащего оптимального лечебного противовирусного препарата) повышение иммунитета организма человека путем предложения соответствующей диеты (богатой как макро-, так и микроэлементами) является одной из немногих практических профилактических мер [16].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает шесть витаминов (A, C, D, B₆, B₉, B₁₂) и четыре минерала – цинк (Zn), селен (Se), железо (Fe) и медь (Cu) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и

роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19 [17, 18].

Ключевые диетические компоненты, такие как витамины (С, D, E), Zn, Se и жирные кислоты омега-3, обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при ОРВИ и других инфекционных заболеваниях [19–21], и могут иметь потенциальную терапевтическую эффективность в борьбе с угрозой пандемии COVID-19 [22]. Многочисленные функциональные нутриенты могут помочь организму бороться с COVID-19 с помощью нескольких механизмов, таких как снижение высвобождения провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в клетках и ингибирование основных ферментов при SARS-CoV-2 [23].

К числу наиболее изученных в рамках стратегии улучшения иммунной системы для борьбы с болезнью COVID-19 относятся микроэлементы Zn и Se, витамины С и D [18, 24]. В нескольких клинических исследованиях подтвердили, что недостаточность Se, Zn и Cu изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к ОРВИ и другим вирусным инфекциям [25]. Достаточное количество Zn и Se необходимо для устойчивости к другим вирусным инфекциям, иммунной функции и уменьшения воспаления.

В ряде исследований показаны прямые доказательства связи между Zn и Se с COVID-19 [26]. Низкий статус витаминов и микроэлементов, например, таких как витамин А или Zn, связан с повышенным риском инфицирования [27]. Госпитализированные пациенты с COVID-19 имеют недостаточность питания и дефицит витаминов С, D, B₁₂, Se, Zn, Fe, омега-3, а также средние и длинноцепочечных жирных кислот [28].

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов (А, В, С и D), Se, Zn и Fe, широко распространен среди населения в группах риска как в целом, так и в частности среди пациентов с COVID-19 и может значительно повысить риск неблагоприятного исхода [29]. За счет мощного иммуномодулирующего действия нутрицевтики способны изменить восприимчивость к инфекции COVID-19, прогрессирование симптомов, вероятность тяжелого заболевания и выживаемость [30]. Некоторые нутрицевтики обладают доказанной иммуностимулирующей, противовирусной, противовоспалительной и антиоксидантной способностью [31, 32]. Ряд из них может взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как Nrf-2 и NF-κB, что обусловлено соответственно с антиоксидантным и противовоспалительным действием [27].

В систематическом обзоре [33] британских исследователей подчеркивается потенциально полезная роль витаминов от А до Е в борьбе с COVID-19 за счет антиоксидантных эффектов, иммуномодуляции, усиления естественных барьеров и локальной паракринной передачи сигналов. Для запуска клеток Th1 и цитокин-опосредованного иммунного ответа для значимого производства провоспалительных цитокинов жизненно важны Zn, Se

и другие микроэлементы. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также способны модифицировать вирусный геном [34].

В анализе диетических рекомендаций [35], представленных диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах, отмечено, что добавление Se, Zn, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с ОРВИ, или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ. На отечественном сайте «Стоп-коронавирус. РФ» указано, что среди пожилых людей с сахарным диабетом (СД), ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем дефицит Zn и Se наблюдается у 60–80%, и в этой связи рекомендуется для профилактики инфицирования и тяжелого течения COVID-19 принимать в течение 3 мес в умеренных дозах микроэлементы Zn (5–10 мг/сут) и Se (50 мкг) [36].

Витаминно-минеральные комплексы

В базе данных MEDLINE по запросам по микроэлементам и витаминам на 19.07.2021 получены следующие результаты: «zinc covid-19» – 363, «selenium covid-19» – 99, «ferrum/iron covid-19» – 213, «vitamin A covid-19» – 55, «vitamin C covid-19» – 223, «vitamin D covid-19» – 714, «vitamin E covid-19» – 27 источников [13]. Спустя чуть более года (на 21.10.2022) отмечается увеличение источников более чем в 2 раза: «zinc covid-19» – 751, «selenium covid-19» – 192, «ferrum/iron covid-19» – 505, «vitamin A covid-19» – 113, «vitamin C covid-19» – 430, «vitamin D covid-19» – 1380, «vitamin E covid-19» – 59 источников.

Рассмотрим основные микроэлементы и витамины, как в рамках их свойств, предполагающих их потенциальную связь с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), так и с учетом имеющегося опыта их применения для профилактики и лечения COVID-19.

Цинк. Известно, что Zn играет центральную роль в иммунной системе, а люди с дефицитом цинка испытывают повышенную восприимчивость к различным патогенам. Иммунологические механизмы, с помощью которых цинк модулирует повышенную восприимчивость к инфекциям, изучались в течение нескольких десятилетий. Установлено, что Zn влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Цинк имеет решающее значение для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры. Дефицит Zn также влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов, таким как активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам. Точно так же нарушаются развитие В-лимфоцитов и

выработка антител, особенно иммуноглобулина G. Дефицит Zn отрицательно влияет на макрофаги, ключевые клетки многих иммунологических функций, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Влияние Zn на эти ключевые иммунологические медиаторы коренится в бесчисленных ролях Zn в основных клеточных функциях, таких как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и активация клеток. Апоптоз потенцируется дефицитом Zn. Также Zn действует как антиоксидант и участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [37, 38].

Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит Zn предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) из-за снижения противовирусного иммунитета [39].

Установлено, что добавки Zn существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ (на 47%). При приеме элементарного Zn в дозе 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [40].

Zn обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов [41].

Установлено, что Zn синергетически действует при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, что продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, было продемонстрировано, что Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которым относятся SARS-CoV-2 [42, 43].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ. Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что Zn^{2+} обладает противовирусной активностью за счет ингибирования РНК-полимеразы SARS-CoV. Косвенные данные также указывают на то, что Zn^{2+} может снижать активность АПФ2, который, как известно, является рецептором SARS-CoV-2 [44].

Ион Zn и его конъюгаты сильно ингибируют ферментативную активность PLP2 (папаиноподобной протеазы 2) SARS-CoV-1, которая необходима для патогенеза и вирулентности коронавируса [45]. Папаиноподобная протеаза участвует и в протеолитическом процессинге SARS-CoV-2, при этом является одной из основных мишеней, изучаемых для фармакологического вмешательства [46].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет усиления выработки интерферона α и увеличения его противовирусной активности. Цинк обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов NF- κ B и модулируя функции регуляторных Т-клеток, которые могут ограничивать цитокиновый шторм при COVID-19. Улучшение статуса Zn может также снизить риск сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия, а также прямого антибактериального действия против *Streptococcus pneumoniae* [44].

Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита Zn [44, 47, 48].

У многих пациентов с COVID-19, поступивших в больницы, часто диагностируется дефицит Zn [39]. Индийские исследователи [47] у пациентов с COVID-19 отметили низкие уровни Zn по сравнению со здоровыми людьми. Дефицит Zn был отмечен у 57,4% пациентов с COVID-19, у которых по сравнению с пациентами с нормальным содержанием Zn были выше частота осложнений ($p=0,009$), развития острого респираторного дистресс-синдрома ($p=0,06$), необходимости терапии глюкокортикостероидами ($p=0,02$), длительность пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность ($p=0,06$). На наличие дефицита Zn у госпитализированных пациентов с COVID-19 указывают и австралийские ученые [42]. Немецкие исследователи предполагают, что статус Zn дает прогностическую информацию [49]. Тяжелый ранее существовавший дефицит цинка может предрасполагать пациентов к тяжелому прогрессированию COVID-19 [50].

Бразильские ученые подчеркивают необходимость контроля дефицита Zn, а также поддержания его гомеостаза в организме для укрепления иммунной системы в период пандемии COVID-19 [51].

За счет уменьшения воспаления, улучшения мукоцилиарного клиренса, предотвращения повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), модуляция противовирусного и антибактериального иммунитета Zn может обладать защитным действием в качестве профилактической и адъювантной терапии COVID-19 [44]. Способность Zn повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [52] и, соответственно, добавление Zn могут быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекции среди пожилых людей, коморбидных пациентов и других групп риска [53, 54].

К настоящему времени установлено, что Zn предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки за счет снижения экспрессии рецепторов АПФ2 и ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2. Цинк также предотвращает цитокиновый шторм, который возникает после проникновения SARS-CoV-2 в клетку, благодаря своей противовоспалительной активности [55–57]. Цинк оказывает положительное влияние на предотвращение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и повреждений легких, вызванных ИВЛ [58]. В одном из последних метаанализов [59] показано, что добавки цинка связаны с более низким уровнем смертности (отношение шансов – ОШ 0,57; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,77, $p < 0,001$) у пациентов с COVID-19. Добавки цинка рассматриваются в рамках метаанализа как простой и экономически выгодный подход к снижению смертности у пациентов с COVID-19.

Селен. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения. Se является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно для сбалансированного иммунного ответа [60, 61].

Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [62]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток. Кроме того, Se важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, а также для производства антител, зависящих от Т-клеток [63].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую реакцию и воспалительную реакцию. Таким образом, статус Se является важным фактором в определении ответа хозяина на вирусные инфекции [64]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) статус Se предлагается рассматривать как один (из нескольких) факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [64].

Окислительный стресс является характерной чертой заболевания COVID-19, которое связано с иммунопато-

логическим расстройством, наблюдаемым у людей с тяжелой формой COVID-19 [65]. Нарушение антиоксидантной защиты было продемонстрировано при тяжелом остром респираторном синдроме из-за инфекции SARS-CoV. Важную роль играет Se в снижении активных форм кислорода (АФК), продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [66]. При COVID-19 в большинстве случаев дефицит Se был связан с неблагоприятными исходами, а уровень Se у пациентов с COVID-19 был ниже, чем у здоровых людей [67, 68].

Селенопротеиновые ферменты необходимы для борьбы с окислительным стрессом, вызванным чрезмерным образованием АФК. Участие Se в ингибировании активации NF-κB способствует уменьшению интенсивности воспаления. При вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный взрыв в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции [69, 70]. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины были идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как ВИЧ-1, вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [66]. Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [71].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита Se почти у половины пациентов с COVID-19 [63, 72, 73].

Немецкие исследователи [62] указывают на диагностическую и прогностическую информативность определения содержания Se и селенопротеина Р (SELENOP) при COVID-19. Так, статус Se был значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими (Se: $53,3 \pm 16,2$ мкг/л против $40,8 \pm 8,1$ мкг/л, SELENOP: $3,3 \pm 1,3$ мкг/л против $2,1 \pm 0,9$ мкг/л). Низкая концентрация Se, селенопротеина Р подтверждает более интенсивное формирование свободных радикалов в организме [74].

Обнаружена значимая положительная линейная связь между частотой излечения китайских пациентов с COVID-19 и региональным селеновым статусом [75]. Бразильские ученые [76] отмечают, что добавление Se имеет полезные доказательства при острых респираторных заболеваниях (снижение воспалительных цитокинов, снижение риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии), сокращении времени госпитализации и смертности при COVID-19, и должно рассматриваться как жизнеспособный вариант в качестве адъювантной терапии ОРВИ и COVID-19.

Дефицит селена связан с окислительным стрессом и гипервоспалением, наблюдаемыми при критических состояниях, и с тяжестью заболевания COVID-19 [77]. В обзоре ученых из Индии и США обращается внимание на важность добавок селена для снижения восприимчивости и тяжести инфекции SARS-CoV-2 [78].

Международная группа ученых отметила, что применение Se ослабляет вызванный вирусом окислительный стресс, гиперергические воспалительные реакции и дисфункцию иммунной системы, что улучшает исход инфекции SARS-CoV-2 [79].

В систематическом обзоре ученых из Саудовской Аравии [68] рассмотрены клинические исследования, композиции и патентная литература по Se для профилактики/лечения COVID-19. Авторы отмечают, что селен оказывает свое действие против COVID-19, уменьшая окислительный стресс, снижая экспрессию рецептора АПФ2, снижая выделение провоспалительных веществ и ингибируя ферменты 3CLPro (основная протеаза) и PLpro SARS-CoV-2.

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [80].

Комбинация Se и Zn, как было обнаружено, оказывает наиболее выраженное положительное влияние на иммуномодуляцию при ОРВИ среди микроэлементов [81].

В обзоре турецких ученых [82] отмечается, что при тяжелом течении COVID-19 уровни Zn и Se не только регулируют иммунный ответ макроорганизма, но и изменяют вирусный геном. При этом, дефицит Zn ассоциируется с худшим прогнозом, а уровни Se значительно выше у выживших пациентов с COVID-19. Как Zn, так и Se подавляют репликацию SARS-CoV-2. Поскольку баланс между дефицитом и избытком этих металлов благодаря взаимной зависимости оказывает решающее влияние на прогноз инфекции SARS-CoV-2, мониторинг их концентраций может способствовать улучшению исходов у пациентов, страдающих COVID-19.

Витамины

Витамины (A, D, E и C) могут сдвигать провоспалительный Th17-опосредованный иммунный ответ, возникающий при аутоиммунных заболеваниях, в сторону регуляторного фенотипа Т-клеток. Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [83].

Витамин С. Витамин С участвует в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа. Обладает антиоксидантными свойствами. В метаанализе учеными из США показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $p=0,01$) и сокращают продолжитель-

ность симптомов (разница в процентах: -9% (95% ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$) [84].

Витамин С уменьшает обострение инфекций дыхательных путей, восстанавливая дисфункциональный эпителиальный барьер легких [85]. Пациенты с гиповитаминозом С, ОРВИ, такими тяжелыми респираторными инфекциями, как COVID-19, могут получить пользу от приема витамина С из-за его хорошего профиля безопасности, простоты использования [86].

Введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин С увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [87]. Кроме того, прием витамина С помогает нормализовать уровень витамина С как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах.

Витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтическим вариантом при лечении COVID-19, это обосновывает целесообразность его добавления в протоколы ведения пациентов с COVID-19 [86, 88, 89].

Исследователи из Новой Зеландии и США в систематическом обзоре [90] указывают на многоуровневую поддержку иммунитета при использовании витамина С, заключающуюся в профилактике респираторной инфекции; ослаблении симптомов и тяжести инфекции; дополнительной терапии при тяжелых заболеваниях; ослаблении продолжающихся осложнений (длительный COVID); и поддержке иммунизации.

Внутривенное введение витамина С может улучшить параметры оксигенации, уменьшить маркеры воспаления, сократить количество дней пребывания в больнице и снизить смертность, особенно у более тяжело больных пациентов [91].

При внутривенном введении витамина С у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечены снижение уровня летальности, потребности в ИВЛ, значительное снижение маркеров воспаления, включая ферритин и D-димер [92]. Внутрибольничная смертность с добавлением витамина С и без него составила 24,1% против 33,9% (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,37–0,95; $p=0,03$) соответственно. Применение витамина С снижает госпитальную смертность [93]. Поддерживающий внутривенный прием витамина С при остром COVID-19 может снизить риск тяжелого течения, а также развития длительного COVID-19 [94].

Высокие дозы пероральных добавок витамина С также могут улучшить скорость выздоровления в менее тяжелых случаях [91]. Добавки с витамином С и цинком могут быть полезны для смягчения симптомов COVID-19 [95].

Витамин А. Витамин А относится к жирорастворимым витаминам. Оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вслед-

ствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Витамин А поддерживает фагоцитарную активность макрофагов [85].

При кори связанный с ней дефицит витамина А (ВА) увеличивает тяжесть заболевания, а своевременное введение добавок во время выздоровления снижает смертность и ускоряет выздоровление [96].

Витамин А может играть аналогичную роль в COVID-19. Во-первых, ВА важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, ВА играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз. В-третьих, дефицит ВА может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, это позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка ВА может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19. Таким образом, оценка взаимодействия инфекции SARS-CoV2 с метаболизмом ВА может обеспечить более эффективную терапию COVID-19 [96].

Китайскими и японскими исследователями проведен биоинформатический анализ и вычислительные анализы с использованием метода сетевой фармакологии для изучения и раскрытия терапевтических целей и механизмов ВА для лечения COVID-19. Полученные результаты показывают, что механизмы действия ВА против SARS-CoV-2 включают усиление иммунореакции, ингибирование воспалительной реакции и биологические процессы, связанные с активными формами кислорода. Кроме того, были идентифицированы семь основных мишеней ВА против COVID-19, включая MAPK1, IL10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT и PRKCB [97].

В немецком проспективном многоцентровом наблюдательном перекрестном исследовании анализировались уровни витамина А в плазме у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Авторы показали, что уровни витамина А в плазме у пациентов с COVID-19 снижаются во время острого воспаления, а значительно сниженные уровни витамина А в плазме в значительной степени связаны с ОРДС и смертностью [98].

Витамин Е. Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [27]. Витамин Е играет важную роль в иммуномодуляции и ингибировании продукции провоспалительных цитокинов [85].

Для поддержания иммунитета в период пандемии новой коронавирусной инфекции необходим и прием витамина Е [99, 100].

Выбор витаминно-минерального комплекса

В обзоре ученых из Тайваня [101] отмечается, что микронутриенты участвуют в иммунитете от вируса, проникающего в человека, к врожденному иммунному ответу и адаптивному иммунному ответу. Кроме этого, микронутриенты являются необходимым звеном для адекватного иммунного ответа на вакцинацию. Связь между витамином А и инфекцией заключается в его роли в целостности эпителия слизистых оболочек (кожи и слизистых оболочек), добавка может быть вариантом вспомогательного лечения при SARS-CoV-2 и возможной профилактикой инфекции легких. Витамин С/аскорбиновая кислота стимулирует активность кожи по удалению кислородных радикалов и усиливает барьерную функцию эпителия. Витамин Е поддерживает функции, опосредованные Т-клетками, оптимизацию ответа Th1 и подавление ответа Th2. Добавка витамина Е может снизить выработку супероксидов и способствовать антиоксидантам в прогрессе лечения COVID-19. Цинк играет важную роль как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе и производстве цитокинов, а цинк-зависимые вирусные ферменты, запускающие инфекционный процесс, доказали, что уровни цинка напрямую связаны с облегчением симптомов COVID-19. Селен участвует в адаптивном иммунном ответе, поддерживая выработку и развитие антител. Дефицит микронутриентов, особенно селена [102] и витамина А [96, 103], может привести к снижению концентрации антител, снижению цитотоксичности NK-клеток, нарушению клеточного иммунитета и ослаблению ответа на вакцинацию [101].

В качестве препарата выбора среди нутрицевтиков можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) [104–107], в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 0,05 мг; Zn – 8 мг; β-каротин – 4,8 мг; витамин Е – 31,5 мг; витамин С – 180 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

Селцинк Плюс® – источник ключевых микроэлементов и витаминов, он содержит 8 мг Zn и 50 мкг Se, т.е. именно те дозы, которые рекомендованы для защиты организма в период пандемии: для снижения вероятности заражения и снижения вероятности тяжелого течения, если заражение произошло [36]. Основными полезными эффектами Se и Zn в период пандемии являются: прямое противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, противовоспалительный эффект, антиоксидантные эффекты.

Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке РФ. Селцинк Плюс® длительное

время успешно применяется в составе комплексной терапии в гинекологии и урологии [108, 109]. Селцинк Плюс® также востребован в эндокринологической [110], гастроэнтерологической [111, 112] и пульмонологической [113] практике.

В Национальном Консенсусе 2020 г. «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11] отмечается, что считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [11]. Сходная рекомендация приводится и в метаанализе статей, посвященных нутритивной поддержке пациентов с СД, в котором указывается, что адекватное потребление диетического белка, клетчатки, незаменимых жирных кислот и некоторых питательных компонентов, особенно Zn и Se, витаминов С, D, B₁₂, фолиевой кислоты, оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 у пациентов с СД за счет модуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов или прямого воздействия на вирусные ферменты или скорость проникновения вируса в клетки [114].

Пост-COVID-синдром

После перенесенного COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, со стороны иммунной системы, других органов и систем, что клинически у части пациентов сопровождается рядом симптомов (как наблюдавшихся ранее, так и впервые возникших) и недостаточным восстановлением состояния здоровья. Для большинства пациентов, переболевших COVID-19, выздоровление полностью происходит в течение нескольких недель.

Британский национальный институт здравоохранения (NICE) представил два определения «пост-острого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов; 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [115]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра дополнена кодом U09.9 – «Состояние после COVID-19 неуточненное».

Постковидный синдром представляет собой патологическое состояние, с выраженными физическими, медицинскими и когнитивными последствиями после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов, неврологические и психические симптомы [116, 117].

Синдром хронической усталости

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости (СХУ) [118–121]. Для СХУ характерна крайняя степень усталости, при этом со-

стояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха. Усталость и одышка были наиболее распространенными симптомами при остром постковидном синдроме (37% и 35%), а утомляемость и нарушение сна при хроническом постковидном синдроме (48% и 44%) соответственно [122]. Ключевой симптом усталости показывает наложение симптомов и коморбидность с психическими расстройствами. Визуальные исследования указывают на органическую корреляцию усталости у пациентов после COVID-19 [123, 124].

СХУ, или миалгический энцефаломиелит, известен как полисистемное и сложное заболевание, вызывающее усталость и длительную нетрудоспособность в образовательной, профессиональной, социальной или личной деятельности. Диагностика этого заболевания затруднена из-за отсутствия надлежащего и подходящего диагностического лабораторного теста, помимо его многогранных симптомов [125–127].

В качестве разновидности СХУ можно рассматривать синдром поствирусной усталости, представляющий собой широко распространенное хроническое неврологическое заболевание без определенного этиологического фактора (факторов), фактических диагностических тестов и одобренных фармакологических методов лечения [128].

В качестве основного патогенетического механизма предлагается рассматривать роль окислительного стресса [129]. Важную роль могут играть аномальные или чрезмерные аутоиммунные и воспалительные реакции [130]. Немецкие ученые в многоцентровом исследовании отметили одинаковое повышение антител к рецепторам нейротрансмиттеров против β-адренергических и мускариновых рецепторов в рамках постковидного синдрома и СХУ [131].

Ученые из США предполагают сходный патогенез постковидного синдрома и СХУ [132]. Греческие ученые отмечают вклад воспаления, опосредованного сигнальными путями хемокинов и цитокинов, а также путями активации Т-клеток и сигнальными путями рецептора Toll, связанными с определенными HLA-антигенами в патогенезе иммунной дисфункции при COVID-19 и СХУ в рамках постковидного синдрома [133].

Канадские ученые отмечают, что хотя СХУ не считается исключительно постинфекционным заболеванием, он был связан с несколькими инфекционными агентами, включая вирус Эпштейна–Барр, Ку-лихорадку, грипп, другие респираторные вирусы, в том числе и коронавирусы. Между постострыми симптомами COVID-19 и СХУ есть много общего, поэтому предлагается рассматривать COVID-19 в качестве инфекционного триггера для СХУ [134].

Известно, что дефицит ряда питательных веществ (витамина С, Se, Zn, комплекса витаминов группы В, фолиевой кислоты, незаменимых аминокислот и жирных кислот) играет важную роль в тяжести и обострении симптомов СХУ [125, 126].

В систематическом обзоре австралийских ученых отмечается, что нутрицевтические вмешательства приво-

дят к улучшению уровня усталости у пациентов с СХУ [127].

Роль окислительного стресса в СХУ является важной областью для текущих и будущих исследований, поскольку она предполагает использование антиоксидантов в лечении СХУ [129, 135, 136], включая добавки цинка [137]. Испанские ученые показали, что пероральный прием цинка в течение 16 нед безопасен и потенциально эффективен для снижения утомляемости и улучшения качества жизни при СХУ [138].

В других исследованиях отмечается эффективность при СХУ селена [139, 140], витамина Е [141–143] и витамина С [144].

Отмечено, что при пост-COVID-синдроме микроэлементы, прежде всего Zn, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия [145]. Отмечена и возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре немецких ученых [146] указывается не только на уменьшение усталости, но и на улучшение сопутствующих симптомов (нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль).

В состав витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® входят важнейшие витамины С, Е и А, наравне с Zn и Se необходимые для восстановления организма при СХУ, как в рамках пост-COVID-синдрома, так и после других ОРВИ. Дополнительный прием комплекса Селцинк Плюс® в период реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Возвращаясь к вопросам неспецифической профилактики COVID-19, целесообразно отметить, что клиническая практика свидетельствует о возможности повторного заражения SARS-CoV-2, в частности его другими штаммами. Так, международная группа ученых [147] проанализировала результаты 54 исследований из 18 стран с участием около 12 млн человек, которые наблюдались в течение 8 мес после выздоровления, и отметила наличие риска повторного заражения SARS-CoV-2, несмотря на то, что у лиц, ранее инфицированных SARS-CoV-2, вероятность повторного заражения снизилась на 81%.

В систематическом обзоре иранских ученых дана сводная оценка повторного заражения, рецидива и повторной госпитализации среди выздоровевших пациентов с COVID-19, которая соответственно составила 3, 133 и 75 на 1 тыс. пациентов [148]. В метаанализе китайских ученых [149], в который были включены 19 исследований и 1096 пациентов с reinфекцией, суммарная частота повторного заражения составила 0,65% (95% ДИ 0,39–0,98%). При этом уровень повторного заражения был намного выше в группах высокого риска – 1,59% (95% ДИ 0,30–3,88%).

В метаанализе итальянских ученых [140], в который включено 91 исследование с участием более 15 млн человек, авторы отметили, что в целом было зарегистрировано более 158 тыс. повторных инфекций, что соответствует объединенной частоте 0,97% (95% ДИ 0,71–1,27%). Однако за первые 3 мес волны штамма Омикрон частота повторного заражения достигла 3,31% [150].

Заболеваемость сезонными ОРВИ и гриппом стала постепенно повышаться с января 2021 г., хотя ее уровень ниже, чем в предыдущие годы [10]. В связи с этим сохраняется актуальность проблемы профилактики и лечения ОРВИ и гриппа в текущем осенне-зимнем сезоне 2022–2023 гг.

Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль нутрицевтиков в неспецифической профилактике и лечении ОРВИ на примере новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Витаминно-минеральные комплексы востребованы и на этапе реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции, и при развитии пост-COVID-синдрома и СХУ. Наличие в арсенале практического врача витаминно-минерального комплекса Селцинк Плюс® на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи позволит повысить эффективность профилактики, лечения и реабилитации пациентов с ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В комплексном лечении сезонных ОРВИ и гриппа перспективно применение новой формы препарата Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s. (Чехия) – Селцинк Ультра Флю®, которая характеризуется повышенным содержанием Zn (20 мг) и витамина С (225 мг), и появится на отечественном фармацевтическом рынке в декабре 2022 г.

Литература / References

1. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата галавит. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2013; 3 (21): 144–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&> [Sologub T.V., Osinovec O.Yu. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniya preparata galavit. *Russkii medicinskii zhurnal. Medicinskoe obozrenie.* 2013; 3 (21): 144–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&> (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166>
3. [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Differencialnii diagnoz osnovnih pulmonologicheskikh simptomov i sindromov.* Saint Petersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166> (in Russian).]
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Утв. Минздравом России. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infekcii COVID-19. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 16*

- (18.08.2022). Utv. Minzdravom Rossii. URL: <https://profilaktika.su/metodicheskie-rekomendatsii-po-koronavirusu-covid-19-ot-18-08-2022-versiya-16/> (in Russian).]
4. Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
5. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–45.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156> [Truhan D.I., Tarasova L.V. Osobennosti kliniki i lecheniya ostrih respiratornih virusnih infekcii v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014; 8: 44–7. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156> (in Russian).]
7. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> [Litkina I.N., Malishev N.A. Profilaktika i lechenie grippa i ostrih respiratornih virusnih infekcii sredi epidemiologicheski znachimih grupp naseleniya. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2015; 2 (13): 117–24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863> (in Russian).]
8. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*. 2004; 1: 1–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398> [Ershov F.I., Narovlyanskii A.N., Mezenceva M.V. Rannie citokinovie reakcii pri virusnih infekciyah. *Citokini i vospalenie*. 2004; 1: 1–6. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398> (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 [Truhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Ostrie respiratornie virusnie infekcii: aktualnie voprosi diagnostiki, profilaktiki i lecheniya v praktike terapevta. *Terapevticheskii arhiv*. 2016; 11: 76–82. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82 (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 [Truhan D.I., Bagisheva N.V., Mordik A.V., Nebesnaya E.YU. Aminodigidroftalazindion natriya v profilaktike, lechenii i rehabilitacii pacientov s zabolevaniyami organov dihaniya. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839 (in Russian).]
11. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Dosh'cin V.L. et al. Osobennosti vedeniya komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19). *Nacionalnii Konsensus 2020. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
12. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J et al. Are Nutraceuticals Effective in COVID-19 and Post-COVID Prevention and Treatment? *Foods* 2022; 11 (18): 2884. DOI: 10.3390/foods11182884
13. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 [Truhan D.I., Davidov E.L., Chusova N.A. Nutricevtiki v profilaktike, lechenii i na etape rehabilitacii posle novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2021; 7: 21–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.7.00085 (in Russian).]
14. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (10): 3198. DOI: 10.3390/nu12103198
15. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367–82. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015
16. Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R et al. Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. *Trends Food Sci Technol* 2021; 110: 66–77. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.01.069
17. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients* 2020; 12 (9): 2738. DOI: 10.3390/nu12092738
18. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V et al. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods* 2021; 10 (5): 1088. DOI: 10.3390/foods10051088
19. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3 (1): 74–92. DOI: 10.1136/bmjnp-2020-000085
20. Shakoore H, Feehan J, Al Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021; 143: 1–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
21. Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology* 2021; 6: 1–16. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
22. Subedi L, Tchen S, Gaire BP et al. Adjunctive Nutraceutical Therapies for COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (4): 1963. DOI: 10.3390/ijms22041963
23. Farzana M, Shahriar S, Jeba FR et al. Functional food: complementary to fight against COVID-19. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2022; 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-022-00217-z
24. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12 (10): 2992. DOI: 10.3390/nu12102992
25. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2021; 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w
26. Jan A, Tinkov A, Strand TA et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (8): 2358. DOI: 10.3390/nu12082358
27. Iddir M, Brito A, Dingeo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
28. Clemente-Suárez VJ, Ramos-Campo DJ, Mielgo-Ayuso J et al. Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13 (6): 1924. DOI: 10.3390/nu13061924
29. Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev* 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
30. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med* 2020; 18 (1): 415. DOI: 10.1186/s12967-020-02594-4
31. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 570122. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570122
32. Vahid F, Rahmani D. Can an anti-inflammatory diet be effective in preventing or treating viral respiratory diseases? A systematic narrative review. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 43: 9–15. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.04.009
33. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* 2020; 12 (9): 2550. DOI: 10.3390/nu12092550
34. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021; Feb 12: 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
35. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
36. Цинк, селен и витамин D. Как защищаться от COVID-19? Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> [Cink, selen i vitamin D. Kak zash'ish'atsya ot COVID-19? Koronavirus COVID-19: Oficialnaya informaciya o koronavirusе v Rossii na portale – stopkoronavirus.rf. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcoa.xn--p1ai/news/20201024-1315.html> (in Russian).]
37. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl. 2): 447S–463S. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.447S

38. Li J, Cao D, Huang Y et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr* 2022; 9: 798078. DOI: 10.3389/fnut.2022.798078
39. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
40. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1261. DOI: 10.3390/nu13041261
41. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022; 77 (5): 1373–88. DOI: 10.1111/all.15136
42. Patel O, Chinni V, El-Khoury J et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7.
43. Scarpellini E, Balsiger LM, Maurizi V et al. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion. *Biofactors* 2022; 48 (2): 294–306. DOI: 10.1002/biof.1829
44. Skalny AV, Rink L, Ajsuakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
45. Han YS, Chang GG, Juo CG et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry* 2005; 44 (30): 10349–59. DOI: 10.1021/bio504761
46. Rieder AS, Deniz BF, C Netto CA, Wyse ATS. A Review of In Silico Research, SARS-CoV-2, and Neurodegeneration: Focus on Papain-Like Protease. *Neurotox Res* 2022; 40 (5): 1553–69. DOI: 10.1007/s12640-022-00542-2
47. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
48. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. *Pathogenesis*. *Front Immunol* 2020; 11: 1712. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01712
49. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
50. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2022; 127 (2): 214–32. DOI: 10.1017/S0007114521000738
51. Marreiro DDN, Cruz KJC, Oliveira ARS et al. Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. *Br J Nutr* 2022; 127 (8): 1172–9. DOI: 10.1017/S0007114521002099
52. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021; 199 (2): 550–8. DOI: 10.1007/s12011-020-02194-9
53. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 38: 65–6. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003
54. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2021; 11 (11): e047474. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047474
55. Imran M, Fatima W, Alzahrani AK et al. Development of Therapeutic and Prophylactic Zinc Compositions for Use against COVID-19: A Glimpse of the Trends, Inventions, and Patents. *Nutrients* 2022; 14 (6): 1227. DOI: 10.3390/nu14061227
56. Pedrosa LFC, Barros ANAB, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 47: 9–27. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.11.003
57. Pechlivanidou E, Vlachakis D, Tsarouhas K et al. The prognostic role of micronutrient status and supplements in COVID-19 outcomes: A systematic review. *Food Chem Toxicol* 2022; 162: 112901. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112901
58. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM et al. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200 (6): 2556–71. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z
59. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022; 27 (1): 70. DOI: 10.1186/s40001-022-00694-z
60. Martínez SS, Huang Y, Acuna L et al. Role of Selenium in Viral Infections with a Major Focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci* 2021; 23 (1): 280. DOI: 10.3390/ijms23010280
61. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 (2): 251. DOI: 10.3390/antiox11020251
62. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
63. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
64. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
65. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
66. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J* 2021; 20: 781–91. DOI: 10.17179/excli2021-3530
67. Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200 (9): 3945–56. DOI: 10.1007/s12011-021-02997-4
68. Alshammari MK, Fatima W, Alraya RA et al. Selenium and COVID-19: A spotlight on the clinical trials, inventive compositions, and patent literature. *J Infect Public Health* 2022; 15 (11): 1225–33. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.09.011
69. Schomburg L. Selenium Deficiency in COVID-19-A Possible Long-Lasting Toxic Relationship. *Nutrients* 2022; 14 (2): 283. DOI: 10.3390/nu14020283
70. Schomburg L. Selenoprotein P – Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med* 2022; 191: 150–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
71. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1031. DOI: 10.3390/antiox10071031
72. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
73. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021; Jul 1: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
74. Skesters A, Kustovs D, Lece A et al. Selenium, selenoprotein P, and oxidative stress levels in SARS-CoV-2 patients during illness and recovery. *Inflammopharmacology* 2022; 30 (2): 499–503. DOI: 10.1007/s10787-022-00925-z
75. Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol* 2020; 37: 101715. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101715
76. Oliveira CR, Viana ET, Gonçalves TF et al. Therapeutic use of intravenous selenium in respiratory and immunological diseases: evidence based on reviews focused on clinical trials. *Adv Respir Med* 2022. DOI: 10.5603/ARM.a2022.0018
77. Khatiwada S, Subedi A. A Mechanistic Link Between Selenium and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep* 2021; 10 (2): 125–36. DOI: 10.1007/s13668-021-00354-4
78. Majeed M, Nagabhushanam K, Prakashan P, Mundkur L. Can Selenium Reduce the Susceptibility and Severity of SARS-CoV-2? A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (9): 4809. DOI: 10.3390/ijms23094809
79. Rayman MP, Taylor EW, Zhang J. The relevance of selenium to viral disease with special reference to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Proc Nutr Soc* 2022; Aug 19: 1–12. DOI: 10.1017/S0029665122002646
80. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
81. Taheri S, Asadi S, Nilashi M et al. A literature review on beneficial role of vitamins and trace elements: Evidence from published clinical studies. *J Trace Elem Med Biol* 2021; 67: 126789. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126789
82. Engin AB, Engin ED, Engin A. Can iron, zinc, copper and selenium status be a prognostic determinant in COVID-19 patients? *Environ Toxicol Pharmacol* 2022; 95: 103937. DOI: 10.1016/j.etap.2022.103937
83. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
84. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a

- systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
85. Diyya ASM, Thomas NV. Multiple Micronutrient Supplementation: As a Supportive Therapy in the Treatment of COVID-19. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 3323825. DOI: 10.1155/2022/3323825
 86. Shahbaz U, Fatima N, Basharat S et al. Role of vitamin C in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *AIMS Microbiol* 2022; 8 (1): 108–24. DOI: 10.3934/microbiol.2022010
 87. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
 88. Abobaker A, Alzwi A, Alraiedt AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
 89. Uddin MS, Millat MS, Baral PK et al. The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review. *J Egypt Public Health Assoc* 2021; 96 (1): 33. DOI: 10.1186/s42506-021-00095-w
 90. Carr AC, Gombart AF. Multi-Level Immune Support by Vitamins C and D during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Nutrients* 2022; 14 (3): 689. DOI: 10.3390/nu14030689
 91. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamin C Intervention for Critical COVID-19: A Pragmatic Review of the Current Level of Evidence. *Life (Basel)* 2021; 11 (11): 1166. DOI: 10.3390/11111166
 92. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18 (12): 1259–61. DOI: 10.1080/14787210.2020.1794819
 93. Olczak-Pruc M, Swieczkowski D, Ladny JR et al. Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14 (19): 4217. DOI: 10.3390/nu14194217
 94. Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol* 2022; 13: 899198. DOI: 10.3389/fphar.2022.899198
 95. Firouzi S, Pahlavani N, Navashenq JG et al. The effect of Vitamin C and Zn supplementation on the immune system and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Nutr Open Sci* 2022; 44: 144–54. DOI: 10.1016/j.nutos.2022.06.006
 96. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr* 2021; 126 (11): 1663–72. DOI: 10.1017/S0007114521000246
 97. Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (15): 15784–96. DOI: 10.18632/aging.103888
 98. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
 99. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect* 2021; 11 (2): 119–36. DOI: 10.34172/hpp.2021.17
 100. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferrop-tosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem* 2021; 10.1002/bab.2176. DOI: 10.1002/bab.2176.
 101. Lai YJ, Chang HS, Yang YP et al. The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2021; 84 (9): 821–6. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000587
 102. Rataan AO, Geary SM, Zakharia Y et al. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (4): 2215. DOI: 10.3390/ijms23042215
 103. Midha IK, Kumar N, Kumar A, Madan T. Mega doses of retinol: A possible immunomodulation in Covid-19 illness in resource-limited settings. *Rev Med Virol* 2021; 31 (5): 1–14. DOI: 10.1002/rmv.2204
 104. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека*. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 [Truhan D.I., Davidov E.L. Mesto i rol terapevta i vracha obsh'ei praktiki v kuracii komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19): akcent na nespecificheskuyu profilaktiku. *Farmateka*. 2021; 10: 34–45. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.34-45 (in Russian).]
 105. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможно-сти терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 [Truhan D.I., Davidov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Vozmozhnosti terapevta v profilaktike i na reabilitacionnom etape posle novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19) komorbidnih pacientov s arterial-noi gipertenziei. *Clinical review for general practice*. 2021; 5: 6–15. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00064 (in Russian).]
 106. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. *Фарматека*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 [Truhan D.I., Davidov E.L. Mesto i rol terapevta i vracha obsh'ei praktiki v kuracii komorbidnih pacientov v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19): akcent na reabilitacionnii etap. *Farmateka*. 2021; 13: 44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53 (in Russian).]
 107. Борисов В.В. Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция). *Клиниче-ский разбор в общей медицине*. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121 [Borisov V.V. Esh'e raz o COVID-19 (klinicheskaya lekcija). *Clinical review for general practice*. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121 (in Russian).]
 108. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщи-ны и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68. [Borisov V.V. Mikroelementy selen i cink v organizme zhensh'ini i muzhchiny: problemi i resheniya. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (7): 63–8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).]
 109. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. *Мнение уролога и репродуктолога*. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 [Borisov V.V. Rossiiskaya demografiya, puti uluchsheniya muzhskogo i zhenskogo zdorov'ya v aspekte fertilitnosti. *Mnenie urologa i re-produktologa*. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 10–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425 (in Russian).]
 110. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Ге-матология. СПб: СпецЛит, 2017. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> [Truhan D.I., Viktorova I.A. Nefrologiya. Endokrinologiya. Gema-tologiya. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36478198> (in Russian).]
 111. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> [Truhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Pe-tersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> (in Russian).]
 112. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диа-гностика и лечение. СПб: СпецЛит, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Truhan D.I. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnosti-ka i lechenie. Saint Petersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
 113. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багисева Н.В. Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лече-ния. СПб: СпецЛит, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552> [Truhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. Bolezni organov di-haniya: aktualnie aspekti kliniki, diagnostiki i lecheniya. Saint Pe-tersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49459552> (in Russian).]
 114. Mahluji S, Jalili M, Ostadrahimi A et al. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a compre-hensive narrative review. *J Diabetes Metab Disord* 2021; 20 (1): 1–10. DOI: 10.1007/s40200-021-00784-5
 115. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *The Lancet Respirato-ry Medicine* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
 116. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 117. Oronsky B, Larson C, Hammond TC et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; Feb 20: 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3

118. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
119. Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021; Jan 8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
120. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
121. Salamanna F, Veronesi F, Martini L et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516
122. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 36: 100899. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899
123. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (5): 418. DOI: 10.3390/medicina57050418
124. Hellwig S, Domschke K. Post-COVID syndrome-Focus fatigue. *Nervenarzt* 2022; 93 (8): 788–96. DOI: 10.1007/s00115-022-01306-1
125. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A et al. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30 (3): 247–59. DOI: 10.1111/jhn.12435
126. Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ et al. Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 1000–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.076
127. Maksoud R, Balinas C, Holden S et al. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2021; 19 (1): 81. DOI: 10.1186/s12967-021-02742-4
128. Ostojic SM. Diagnostic and Pharmacological Potency of Creatine in Post-Viral Fatigue Syndrome. *Nutrients* 2021; 13 (2): 503. DOI: 10.3390/nu13020503
129. Logan AC, Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev* 2001; 6 (5): 450–9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703165/>
130. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72 (11): 384–96. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
131. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry* 2022; 27 (1): 34–7. DOI: 10.1038/s41380-021-01148-4
132. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med* 2021; 27 (9): 895–6. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.06.002
133. Tziastoudi M, Cholevas C, Stefanidis I, Theoharides TC. Genetics of COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2022. DOI: 10.1002/actn3.51631
134. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8: 20499361211009385. DOI: 10.1177/20499361211009385
135. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 2003; 2; 335 (3): 151–4. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)01058-3
136. Maggini S, Óvári V, Ferreres Giménez I, Pueyo Alamán MG. Benefits of micronutrient supplementation on nutritional status, energy me-

- tabolism, and subjective wellbeing. *Nutr Hosp* 2021; 38 (Spec. №2): 3–8. DOI: 10.20960/nh.03788
137. Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord* 2006; 90 (2–3): 141–7. DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.002
 138. Castro-Marrero J, Zaragozá MC, López-Vilchez I et al. Effect of Melatonin Plus Zinc Supplementation on Fatigue Perception in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 (7): 1010. DOI: 10.3390/antiox10071010
 139. Shao C, Song J, Zhao S et al. Therapeutic Effect and Metabolic Mechanism of A Selenium-Polysaccharide from Ziyang Green Tea on Chronic Fatigue Syndrome. *Polymers (Basel)* 2018; 10 (11): 1269. DOI: 10.3390/polym10111269
 140. Beligaswatta C, Sudasinghe D, De Silva S, Davenport A. Prevalence and correlates of low plasma selenium concentrations in peritoneal dialysis patients. *J Trace Elem Med Biol* 2022; 69: 126899. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126899
 141. Miwa K, Fujita M. Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 136 (2): 238–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.051
 142. Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels* 2010; 25 (4): 319–23. DOI: 10.1007/s00380-009-1206-6
 143. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM et al. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176631. DOI: 10.1371/journal.pone.0176631
 144. Kodama M, Kodama T. Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia, or chronic fatigue syndrome, using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone-cortisol annex. *In Vivo* 2006; 20 (2): 285–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634532/>
 145. Butters D, Whitehouse M. COVID-19 and nutraceutical therapies, especially using zinc to supplement antimicrobials. *Inflammopharmacology* 2021; 29 (1): 101–5. DOI: 10.1007/s10787-020-00774-8
 146. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154
 147. Chiveste T, Matizandzo JT, Musa OAH et al. The prevalence of adaptive immunity to COVID-19 and reinfection after recovery – a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health* 2022; 116 (5): 269–81. DOI: 10.1080/20477724.2022.2029301
 148. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S et al. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022; 94 (1): 44–53. DOI: 10.1002/jmv.27281
 149. Mao Y, Wang W, Ma J et al. Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2021; 135 (2): 145–52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001892
 150. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Baccolini V et al. Risk of reinfection and disease after SARS-CoV-2 primary infection: Meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2022; 52 (10): e13845. DOI: 10.1111/eci.13845

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

Darya S. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID 0000-0002-4145-7969

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022