

Нутритивная поддержка как способ коррективки иммунного ответа организма: экспериментальные данные и клинические исследования

А.А. Махова[✉], Т.А. Федорова, Е.В. Ших

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инфекционных болезней страдают 2 млрд человек. Инфекционные заболевания остаются в числе ведущих причин смертности и первой причиной преждевременной смерти, несмотря на реализацию программ вакцинаций. Витамины и микроэлементы играют важную роль в поддержке как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы (ИС), повышая, соответственно, устойчивость к инфекциям. Дефицит микроэлементов является признанной глобальной проблемой общественного здравоохранения, а гиповитаминозы и дефицитарные по нутриентам состояния предрасполагают к развитию инфекционного процесса. Для формирования иммунокомпетентного состояния необходимы такие микронутриенты, как витамины А, С, D, E, B₂, B₆, B₁₂, фолиевая кислота, селен, цинк и железо. Как в зрелом, так и в пожилом возрасте у пациентов повышаются риск возникновения и тяжесть течения инфекционного процесса, что связано с высокой распространенностью гиповитаминозов, снижением функции ИС и наличием сопутствующих заболеваний (коморбидности). Нутритивная поддержка витаминно-минеральными комплексами (ВМК) рационального состава является стратегией, направленной на коррекцию иммунного ответа. ВМК должны дополнять здоровую диету и содержать микронутриенты в пределах рекомендуемых значений на уровне пищевой суточной потребности. Целесообразно использовать дифференцированный подход к применению ВМК для модуляции функционирования ИС. Базовой нутритивной поддержки витаминами С, D и цинком чаще всего достаточно людям без рисков тяжелого и осложненного течения острых респираторных инфекций. Различные механизмы воздействия и разные точки приложения микронутриентов, корректирующих иммунный ответ организма, наличие синергичных взаимодействий позволяют обсуждать гипотезу более выраженного эффекта многокомпонентных ВМК. При наличии хронических заболеваний, в случае коморбидности целесообразно использовать ВМК расширенного состава, содержащие помимо витаминов С, D и цинка другие микронутриенты – витамины А, Е, группы В, медь, селен, что способствует снижению опасности тяжелого течения и осложнений респираторных инфекций в группах риска.

Ключевые слова: вирусные инфекции, иммунитет, витамины, микроэлементы, коморбидность, нутритивная поддержка

Для цитирования: Махова А.А., Федорова Т.А., Ших Е.В. Нутритивная поддержка как способ коррективки иммунного ответа организма: экспериментальные данные и клинические исследования. Consilium Medicum. 2024;26(12):837–845. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203044

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Вспышки вирусных инфекций (ВИ) представляют собой серьезную проблему на протяжении многовековой истории человечества. Ежегодные вспышки гриппа являются причиной 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний, требующих госпитализации, и 290–650 тыс. смертей. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, привела более чем к 108 млн случаев заболевания во всем мире и 2,4 млн смертей [1, 2].

Пандемия COVID-19 подтвердила эффективность таких противоэпидемических мероприятий общественного здравоохранения по ограничению распространения и воздействия респираторных вирусов, как регулярное мытье рук, социальное дистанцирование, прикрытие рта рукой при кашле и ношение масок [3]. Значительные усилия позволили разработать вакцины против COVID-19 в рекордно короткие сроки. Так, вакцинацию начали проводить в конце 2020 г. Однако укрепление собственного иммунитета человека, позволяющее бороться с вирусом, осталось за рамками проводимых мероприятий [4]. Тем не менее после вспышки COVID-19 опубликовано множество научных

работ о значимой роли отдельных микронутриентов в поддержании оптимального функционирования иммунной системы (ИС) [5].

Интегрированная во все физиологические системы ИС защищает организм от инфекций и других внешних, внутренних воздействий, используя 3 различных барьера в зависимости от типа патогена: физический (кожу, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – ЖКТ, дыхательных путей – ДП); биохимический (секреты, слизь и желудочную кислоту); различные иммунные клетки (гранулоциты, клетки CD4 или CD8, T- и B-клетки), гуморальные факторы (иммуноглобулины – Ig, комплемент, противомикробные пептиды и др.).

Первой линией защиты от патогенов является врожденный иммунитет, который сочетает физические и биохимические барьеры с неспецифическим клеточным ответом, опосредованным лейкоцитами и гуморальными факторами, продуцируемыми эпителием и лейкоцитами [6]. Если патогену удастся преодолеть врожденную защиту, запускается более сложный, адаптивный, антиген-специфический ответ, опосредованный T- и B-лимфоцитами, которые

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Махова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Федорова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉] **Anna A. Makhova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9817-9886

Tatiana A. Fedorova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0003-1762-6934

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0001-6589-7654

Nutritional support as a way to adjust the body's immune response: Experimental data and clinical studies. A review

Anna A. Makhova✉, Tatiana A. Fedorova, Evgenia V. Shikh

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

According to the World Health Organization, 2 billion people all over the world suffer from infectious diseases every year. Infectious diseases remain among the leading causes of death and the first cause of premature death despite the implementation of vaccination programs. Vitamins and micronutrients are essential in supporting both the cellular and humoral parts of the immune system (IS), increasing resistance to infections. Micronutrient deficiency is a recognized global public health problem, and hypovitaminosis and nutrient deficiency conditions predispose to infections. Micronutrients such as vitamins A, C, D, E, B₂, B₆, B₁₂, folic acid, selenium, zinc, and iron are necessary to maintain immunocompetency. Both in adulthood and in old age, patients have an increased risk of occurrence and severity of infections due to the high prevalence of hypovitaminosis, a decrease in the function of the IS, and the presence of comorbidities. Nutritional support by vitamin and mineral complexes (VMC) with rational composition is a strategy to correct the immune response. VMCs should complement a healthy diet and contain micronutrients within the recommended amounts at the level of daily food requirement. It is advisable to use a differentiated approach to VMCs to modulate the IS function. Basic nutritional support with vitamins C, D, and zinc is most often sufficient for people without the risks of severe and complicated acute respiratory infections. Various mechanisms of action and different targets of micronutrients that correct the body's immune response and synergistic interactions support the discussion of the hypothesis of a more pronounced effect of multicomponent VMCs. In the presence of chronic diseases, in the case of comorbidity, it is advisable to use expanded formulation VMCs containing, in addition to vitamins C, D, and zinc, other micronutrients, such as vitamins A, E, B, copper, selenium, which helps reduce the risk of severe course and complications of respiratory infections in at-risk groups.

Keywords: viral infections, immunity, vitamins, micronutrients, comorbidity, nutritional support

For citation: Makhova AA, Fedorova TA, Shikh EV. Nutritional support as a way to adjust the body's immune response: Experimental data and clinical studies. A review. Consilium Medicum. 2024;26(12):837–845. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203044

вырабатывают антитела и осуществляют цитотоксические реакции, нацеленные на уничтожение патогена. Обе системы также обеспечивают защиту от нативных клеток, которые могут быть опасными, например от раковых или предраковых [7] (рис. 1).

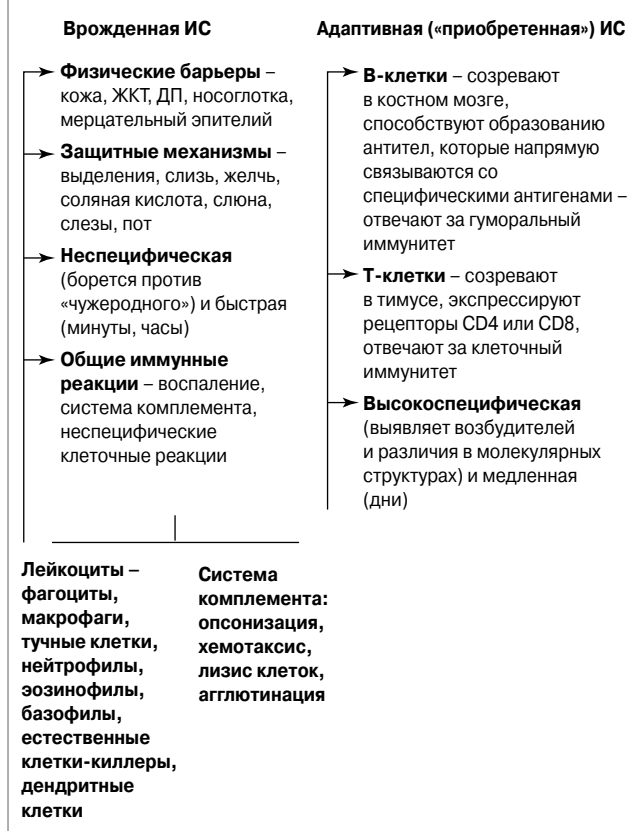
Установлено, что достаточное экзогенное поступление микронутриентов имеет решающее значение для развития, поддержания и реализации каждой стадии иммунного ответа (ИО) [8, 9].

Дефицит микроэлементов может влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, вызывая иммуносупрессию и, соответственно, повышая восприимчивость к инфекциям [10].

Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования у людей показали, что нутриенты необходимы в соответствующих количествах для эффективного и адекватного ИО. Недостаточное питание и дефицит питательных веществ влияют на врожденные, адаптивные и клеточные иммунные реакции, подавляют иммунные функции, что приводит к нарушению координации физиологических процессов реакции хозяина на инфекцию и, следовательно, к повышению вирулентности патогенов [11]. В свою очередь инфекционный процесс усугубляет дефицит микронутриентов: снижается потребление нутриентов, увеличиваются их потери и нарушается использование за счет возникающих нарушений в метаболических путях [12]. Особенно это значимо в группах населения с недостаточной обеспеченностью витаминами, макро- и микроэлементами вследствие недостаточного потребления, повышенного расхода, заболеваний ЖКТ, у людей с коморбидными состояниями, принимающих лекарственные препараты, вызывающие ятрогенные дефициты. Рациональная нутритивная поддержка может сыграть значимую роль в повышении устойчивости к инфекциям, восстановлении иммунной функции.

Следовательно, инфекции и неадекватное питание имеют четкую взаимосвязь. ИО организма человека на инфекцию снижается в случае дефицитарных по нутриентам состояний. Параллельно с этим при инфекционном процессе повышается потребность в микронутриентах [13, 14].

Рис. 1. Структура и механизмы ИС организма человека (по [8] с изм.).



Профилактика нарушений ИО как основная цель нутритивной поддержки у коморбидных пациентов

По мере взросления человека ИС преодолевает путь от незрелых и развивающихся иммунных реакций у младенцев и детей к иммунной функции, потенциально опти-

мальной у подростков и молодых людей, с последующим постепенным снижением иммунитета (особенно адаптивных процессов) у пожилых людей. Возрастные изменения усугубляются диетой, сопутствующими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов, воздействующими факторами окружающей среды, окислительным стрессом (ОС) и иными факторами образа жизни, специфичными для каждого этапа, которые могут модифицировать, а в некоторых случаях и подавлять иммунную функцию [15]. Соответственно, риск возникновения и тяжесть течения наиболее распространенных заболеваний у людей – острой респираторной ВИ (ОРВИ) и гриппа, а также пневмонии и кишечных инфекций различаются в течение жизни. Среди лиц с хроническими заболеваниями особая роль в возникновении инфекции, увеличении тяжести течения и влиянии на прогноз исхода принадлежит такому фактору, как коморбидность [13, 14].

В большинстве случаев ОРВИ протекает в легкой и средней форме, завершается благоприятно в короткие сроки. Однако у пациентов с коморбидной патологией имеются факторы, которые могут привести к осложненному течению заболевания и/или к неблагоприятному исходу, например нежелательные реакции и взаимодействия на уровне метаболизма между компонентами лекарственной терапии, осложнения течения основного заболевания на фоне ВИ, обострения заболеваний в других органах и системах организма. Именно коморбидные пациенты составляют значительную часть тяжелых и прогностически неблагоприятных больных в период эпидемиологического подъема заболеваемости, и именно в этой группе наиболее высока смертность от острых сердечно-сосудистых событий, острого нарушения мозгового кровообращения, аритмий во время и после эпизодов ОРВИ и гриппа. Коморбидная патология более характерна для пациентов старшей возрастной группы, однако нередко встречается и среди трудоспособного населения. В приведенной группе пациентов важное место должны занимать стратегии, направленные на профилактику нарушений ИО [8].

Общепризнанным является тот факт, что нарушение питания повышает восприимчивость к инфекциям и тяжесть их течения. В свою очередь тяжелое течение заболевания и/или рецидивы инфекции увеличивают риск недоедания, вызывая анорексию и связанное с этим снижение потребления питательных веществ, формируя состояние мальабсорбции или изменяя метаболизм и увеличивая потребность в питательных веществах [16]. Соответственно, исключительно важно обеспечивать поступление в организм пациента необходимого количества микронутриентов в соответствии с рекомендуемой суточной нормой, что бывает трудно сделать, в том числе из-за снижения потребления, изменения скорости метаболизма и увеличения потерь. Группы риска включают людей с расстройствами пищевого поведения, курильщиков (как активных, так и пассивных), лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, пациентов с хроническими заболеваниями, женщин в период беременности и кормления грудью, пациентов старше 65 лет.

После 30–35 лет в ИС человека наблюдаются разнообразные изменения, которые приводят к менее эффективной реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, повышенной реактивности к аутоантигенам *in vivo*, восприимчивости к инфекциям, что согласуется с теорией иммунного старения [8, 13].

Обеспеченность микронутриентами имеет значимое влияние на ИС, особенно дефициты цинка, селена, витаминов D и B₆, которые широко распространены среди коморбидных пациентов. Как уже говорилось, после 30–35 лет начинает нарушаться регуляция в работе ИС, главным образом в результате изменений клеточного иммунитета: нарушения равновесия субпопуляций периферических Т-

и В-лимфоцитов, снижения соотношения субпопуляции Т-хелперных клеток типа 1 (Th1) к Th2 и клеток CD5+ к клеткам CD5+. Как следствие, клеточно-опосредованные иммунные реакции становятся слабее и не могут быть хорошо адаптированы к антигенному стимулу. Нутритивная поддержка комплексами, содержащими витамины B₆, E, фолиевую кислоту, селен, цинк, улучшает общую иммунную функцию и обращает вспять связанное с возрастом изменение противовоспалительного ответа Th2 на провоспалительный ИО, опосредованный цитокинами Th1, что обеспечивает более высокий уровень защиты от внутриклеточных инфекций [8, 17].

Роль нутриентов в формировании и поддержании иммунитета

Установлено, что наиболее важными для поддержания иммунокомпетентности являются витамины A, C, D, E, B₂, B₆ и B₁₂, фолиевая кислота, бета-каротин, селен, цинк и железо [18]. При этом к нутритивной поддержке следует подходить индивидуально, т.к. качественный и количественный составы компонентов должны быть оптимальными для конкретного пациента. Следует выделять лиц без рисков тяжелого и осложненного течения ОРВИ, которым достаточно базовой поддержки, и пациентов с рисками тяжелого течения и осложнений, требующих расширенной микронутриентной поддержки. Важно отметить, что большинство витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для нутритивной поддержки являются доступными с экономической точки зрения, хорошо переносятся пациентами и могут использоваться в качестве базового инструмента реализации стратегии поддержания функции ИС с целью повышения неспецифической защиты организма [12].

Базовые нутриенты в формировании ИО: доказательная база

Витамин D не только регулирует обмен кальция и фосфора, но и имеет первостепенное значение для ИО, включая как врожденные, так и адаптивные реакции [19]. Известно, что адекватный статус витамина D является проблемой общественного здравоохранения в Российской Федерации [20].

Витамин D поддерживает целостность плотных межклеточных контактов в эпителии, что важно для блокировки межклеточного пути проникновения вирусов и снижения риска инфицирования, играет роль в дифференцировке моноцитов в макрофаги, а также повышает продукцию супероксида, усиливает фагоцитоз, что способствует реализации бактерицидного эффекта. Механизм модулирующего действия витамина D на иммунную функцию обусловлен способностью подавлять функции Th1, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-2 и интерферона γ (ИФН- γ). Витамин D способствует переключению фенотипа макрофагов с провоспалительного M1 на противовоспалительный M2, что приводит к снижению выброса провоспалительных цитокинов в кровь и, возможно, риска цитокинового шторма, а также он может повышать активность врожденного клеточного иммунитета за счет стимуляции экспрессии антимикробных пептидов – дефенсинов. Дефенсины оказывают прямое антибактериальное действие, блокируют репликацию вирусов и формируют антиген-специфический ИО, стимулируют фагоцитоз, индуцируют продукцию ИЛ, ИФН, пролиферацию клеток CD4 и CD8, активируют систему комплемента [12].

В научной литературе опубликованы результаты исследований влияния дополнительного приема витамина D при ВИ, в частности при инфекциях верхних ДП [21]. В нескольких метаанализах показано, что дополнительный прием витамина D приводит к снижению заболеваемости инфекциями ДП [22–24]. В систематическом об-

зоре и метаанализе 25 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает частоту острых инфекций ДП [25]. Наиболее выраженный эффект отмечен у субъектов с исходным дефицитом витамина D [уровень 25(ОН)D в сыворотке <25 нмоль/л; <10 нг/мл], в частности выявлено снижение риска возникновения острого эпизода на 70%. Полученные результаты согласуются с когортными данными исследования Н. Brenner (2021 г.) продолжительностью 15 лет с участием 9548 взрослых пациентов, в котором установлена взаимосвязь между недостаточностью витамина D [уровень 25(ОН)D в крови 30–50 нмоль/л] или дефицитом (уровень <30 нмоль/л) и повышением риска летального исхода (ЛИ) от респираторных инфекций [26]. Автором сделан вывод об ассоциации 41% ЛИ при респираторных заболеваниях с дефицитом витамина D.

Опубликованы данные, которые свидетельствуют о корреляции между недостаточной обеспеченностью витамином D, определяемым по уровню циркулирующего 25(ОН)D, и более высокими показателями заболеваемости, тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [27–32]. Систематический обзор и метаанализ 27 публикаций показали, что у людей с тяжелыми симптомами COVID-19 дефицит витамина D наблюдается на 65% чаще, чем у тех, у кого симптомы были легкими. Кроме того, недостаточность витамина D ассоциирована с увеличением числа госпитализаций и повышением смертности от COVID-19 [33]. Используя многофакторный анализ, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов с уровнем 25(ОН)D <20 нг/мл риск инфицирования на 54% выше по сравнению с лицами с уровнем 25(ОН)D 30–34 нг/мл [34].

Исходя из имеющихся данных, можно сделать заключение о том, что статус по витамину D играет значимую роль в отношении риска заражения, тяжести течения, длительности периода реконвалесценции, прогноза и исхода заболевания при ОРВИ.

В 2003 г. финские власти реализовали программу обязательного обогащения молочных продуктов витамином D, что позволило повысить обеспеченность витамином D (уровень >75 нм/л) практически у всего населения. Примечательно, что Финляндия имеет одни из самых низких показателей заболеваемости и смертности от COVID-19 в Европе [35].

В Российской Федерации разработаны проект клинических рекомендаций «Дефицит витамина D» и национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [36]. Однако приверженность выполнению рекомендаций остается низкой [12], а уровень обеспеченности населения витамином D – неудовлетворительным.

Витамин С – водорастворимый антиоксидант, который играет ключевую роль в ИС организма. В адаптивной ИС витамин С участвует в дифференцировке и пролиферации как Т-, так и В-лимфоцитов, а также поддерживает выработку антител. Витамин С накапливается в лейкоцитах в концентрациях в 50–100 раз выше, чем в плазме. При инфицировании организма человека происходит быстрая утилизация витамина С из лейкоцитов для реализации оксидативного взрыва, направленного против патогенов и защиты лейкоцитов от разрушения агрессивными кислородными радикалами. В этот период необходимо дополнительное экзогенное поступление аскорбиновой кислоты. Нарушение баланса между антиоксидантной защитой и образованием оксидантов может влиять на активность провоспалительных факторов транскрипции, таких как нуклеарный фактор каппа-би (NF-κB). Повышение уровня оксидантов приводит к активации NF-κB, запускается сигнальный каскад, в результате чего увеличивается продукция прооксидантных молекул и медиаторов воспаления. Ингибирование NF-κB, наоборот, можно рассматривать в

качестве терапевтического подхода против ВИ [37]. Прием витамина С в дозах на уровне пищевой суточной потребности поддерживает механизмы респираторной защиты, профилактирует ВИ и/или сокращает их продолжительность и тяжесть. Аскорбаты обладают антигистаминоподобными свойствами, в результате чего снижают выраженность клинических симптомов гриппа и ОРВИ [38].

Дефицит витамина С приводит к нарушению иммунитета, увеличению частоты и тяжести ОРВИ, развитию такого осложнения, как пневмония. Дополнительный прием витамина С может уменьшить выраженность клинических симптомов ОРВИ, а также частоту госпитализаций и продолжительность пребывания в стационаре. Опубликованы данные научных исследований, в которых продемонстрировано, что ежедневный прием витамина С в дозе 200 мг или более снижает тяжесть течения и продолжительность времени нетрудоспособности (на 8% – у взрослых, на 14–18% – у детей) при инфекциях верхних ДП [39]. Ежедневный прием витамина С в дозе 200 мг пожилыми пациентами, госпитализированными с ОРВИ, способствовал более легкому течению и более быстрому выздоровлению, особенно при исходной низкой концентрации витамина С [40]. Более высокое потребление и уровень витамина С в плазме связаны с лучшими клиническими результатами [37]. Уровень витамина С в лейкоцитах, а также функция нейтрофилов снижаются с возрастом [12], в связи с чем целесообразно проводить нутритивную поддержку витамином С в эпидемиологический сезон простудных заболеваний у пожилых пациентов.

Цинк (Zn) участвует в многочисленных функциях врожденного и адаптивного иммунитета, а также в защите от ОС [41]. В организме человека нет системы длительного хранения цинка, поэтому для поддержания физиологических функций и относительно небольшого обменного пула цинка необходимо постоянное экзогенное поступление из продуктов питания или биологически активных добавок (БАД). Дефицит цинка приводит к изменению функции клеточного барьера в эпителиальных тканях легких за счет активации передачи сигналов рецепторов ИФН-γ, фактора некроза опухоли α и Fas, а также апоптоза in vitro. У цинка верифицированы как иммуномодулирующие, так и противовирусные свойства [12]. Цинк играет важную роль в рекрутинге нейтрофильных гранулоцитов и хемотаксической активности, оказывает положительное влияние на клетки-киллеры (NK-клетки), фагоцитоз, снижение ОС и активность CD4+ и CD8+ Т-клеток. Дефицит цинка снижает количество лимфоцитов и нарушает их функцию. Фактически дополнительное экзогенное поступление данного микроэлемента в организм на уровне пищевой суточной потребности увеличивает количество Т- и NK-клеток, а также экспрессию и количество растворимого рецептора ИЛ-2. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что катионы Zn^{2+} , особенно в сочетании с ионофором Zn пиритионом, ингибируют активность РНК-полимеразы COVID-19 за счет снижения ее репликации, что открывает перспективы применения Zn^{2+} в качестве противовирусного агента при лечении COVID-19 [42].

Ранее существовавший дефицит цинка может предрасполагать пациентов к тяжелому прогрессирующему течению COVID-19. У пожилых людей, помещенных в специализированные учреждения, высокое содержание микроэлемента в плазме (≥ 70 мг/дл) связано с более низкой частотой возникновения пневмонии и более быстрым выздоровлением, а также с меньшим количеством дней применения антибиотиков по сравнению с пациентами, у которых содержание микроэлемента в плазме крови составляло <70 мг/дл. В исследовании с приемом 25 мг цинка 2 раза в сутки в течение 5 дней на фоне нутритивной поддержки возросло количество благоприятных исходов у взрослых (выписок из стационара), снизились потребность в вентилиции

легких, госпитализации в отделение интенсивной терапии, смертность и перевод в хоспис для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [43–45].

В систематическом обзоре, опубликованном в Кокрановской базе данных, выявлено значительное сокращение продолжительности ОРВИ, а также коэффициента заболеваемости ОРВИ ($p=0,006$) в ответ на дополнительное поступление экзогенного цинка в виде нутритивной поддержки [46].

Таким образом, в настоящее время имеется доказательная база улучшения прогноза ВИ как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов при применении витаминов С и D. Полученные новые результаты наряду с существующими данными о роли цинка в иммунитете привлекли интерес к потенциальному использованию цинка для профилактики и/или лечения ОРВИ. На основании имеющейся доказательной базы перечисленные микронутриенты целесообразно применять в качестве базовой нутритивной поддержки для уменьшения риска инфицирования и профилактики тяжелого течения респираторных инфекций. Комбинация, содержащая витамины С, D и цинк, представляет собой достаточный минимум для проведения популяционной профилактики в эпидемиологический сезон. Пациентам групп риска, в частности с хроническими заболеваниями, мальабсорбцией, коморбидным больным, представителям старшей возрастной группы, целесообразно проводить нутритивную поддержку ВМК более широкого состава по формированию адекватного ИО при воздействии инфекционных агентов.

Другие микронутриенты, участвующие в формировании ИО, и механизмы их действия

Ретинол (витамин А) важен для регуляции количества и функции естественных NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов. Снижая уровень экспрессии ИФН- γ и повышая секрецию ИЛ-5, витамин А играет регуляторную роль на ранней стадии дифференцировки NK-клеток. Более того, он регулирует дифференцировку предшественников дендритных клеток и способствует секреции дендритными клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и 23. Ретинол играет решающую роль в транскрипционной и эпигеномной программе Th9. Фагоцититарная и окислительная активности витамина А необходимы для антимикробного действия макрофагов [47].

Витамин А поддерживает адаптивный иммунитет, является физиологическим модулятором нормального роста и дифференцировки В-клеток. Экспериментальные исследования на животных показали снижение выработки антител при дефиците витамина А. Продукция антител может быть усилена влиянием витамина А на развитие Th2 и антигенпрезентирующих клеток. Ретиноиды играют основополагающую роль в клеточном иммунитете, являясь одним из основных кофакторов активации Т-клеток и влияя на экспрессию мембранных рецепторов, которые участвуют в передаче сигналов Т-клеток [12, 46].

Антиоксиданты витамин Е и селен. Недостаток витамина Е и/или селена изменяет ИО на ВИ. Витамин Е и селен увеличивают количество Т-клеток, усиливают ответы митогенных лимфоцитов, повышают секрецию цитокинов ИЛ-2, стимулируют активность NK-клеток. Все приведенные эффекты способствуют снижению риска инфицирования. Экспериментальные исследования на животных показали, что дополнительное экзогенное поступление в организм селена и витамина Е повышает сопротивляемость к респираторным инфекциям [12]. Положительный эффект дополнительного приема селена при различных ВИ у людей [47] заключается в увеличении выработки ИФН- γ и цитокина, который ингибирует репликацию вируса. Известно, что дефицит селена приводит к мутации РНК-вирусов, таких как вирусы Коксаки и грипп А, в более

вирулентные варианты [48]. В ряде исследований выявлена значительная корреляция между плазменным уровнем селена и исходом случаев COVID-19 в Китае [49]. В городах, жители которых, как известно, имеют низкий статус по селену, уровень смертности от COVID-19 был значительно выше, а показатели выздоровления значительно ниже по сравнению с районами с нормальным статусом жителей по селену [50]. В небольшом исследовании выявлен более низкий уровень селена у пациентов с ЛИ от COVID-19 по сравнению с выжившими [51]. Дефицит селена и селенопротеина наблюдался у 64,7 и 70,6% недавно умерших пациентов с COVID-19 соответственно, тогда как в группе выживших – у 39,3 и 32,6% соответственно. В другом исследовании обнаружена связь между скоростью выздоровления при COVID-19 и статусом по селену: селенит натрия может окислять тиоловые группы в вирусной протеиндисульфидизомеразе, делая ее неспособной проникать через мембрану здоровой клетки [52]. Низкий уровень селена широко распространен в Европе, поэтому дополнительный прием селена в профилактических дозах в группах риска тяжелого протекания ОРВИ представляется рациональной стратегией [12].

Медь (Cu) обладает мощной активностью против бактериальных патогенов. Медь накапливается внутри макрофагов в фаголизосомах иммунных клеток для борьбы с инфекцией. Значимый дефицит меди оказывает неблагоприятное воздействие на функцию ИС. Нейтропения является клиническим признаком дефицита меди у человека [11].

Железо, согласно современным научным данным, является ключевым модулятором врожденных и адаптивных иммунных реакций. Мутация рецептора трансферрина-1 (который транспортирует железо в лимфоциты) вызывает у людей тяжелый иммунодефицит с низким уровнем циркулирующих IgG и снижением пролиферации Т- и В-клеток. Интенсивный метаболизм активированных лимфоцитов требует большого количества железа, а Т- и В-клеточные ответы на аденовирус ингибируются у экспериментальных животных при дефиците железа.

Связь уровня сывороточного железа с количеством лимфоцитов, вероятно, отражает потребность адаптивного ИО в железе [53, 54].

Дефицит железа является серьезной проблемой общественного здравоохранения и наиболее распространенным дефицитом питания во всем мире. Группу риска по железодефициту составляют дети, женщины репродуктивного возраста, а также коморбидные пациенты старших возрастных групп [55], которые наиболее уязвимы к COVID-19 и другим ВИ.

Витамины группы В (B_2 рибофлавин, B_6 пиридоксин, B_9 фолат, B_{12} кобаламин) обеспечивают одноуглеродные единицы, используемые в синтезе пуринов и дезоксиримидилов, которые, в свою очередь, необходимы для синтеза ДНК и матричной РНК. Следовательно, влияние витаминов группы В на иммунную функцию логически вытекает из функций в организме человека: антитела и цитокины образуются из аминокислот, а витамины группы В являются коферментами в их метаболизме. У пожилых коморбидных пациентов диагностированный дефицит витаминов группы В ассоциирован с уменьшением количества и функциональности циркулирующих Т-лимфоцитов. Дефицит фолата снижает устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов путем влияния на клеточный иммунитет за счет уменьшения доли циркулирующих Т-лимфоцитов и их пролиферации [56]. Дефицит витамина B_{12} может привести к появлению неактивной формы фолата, поскольку снижается активность метионинсинтазы. В результате возникают вторичный дефицит фолиевой кислоты и нарушения синтеза тимидина и пуринов, а затем и ДНК, синтеза РНК, что приводит к изменению секреции Ig [57] (табл. 1).

Таблица 1. Влияние дефицита микронутриентов на иммунные реакции организма человека и риск инфицирования [8]	
Микронутриент	Влияние дефицита
Витамин С	Увеличение окислительного повреждения. Повышение заболеваемости в эпидемиологический сезон. Усиление тяжести течения инфекционных заболеваний. Снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа. Замедление заживления и склонность к инфицированию ран. Повышение риска онкопролиферативных заболеваний
Витамин D	Повышение заболеваемости в эпидемиологический сезон. Усиление тяжести течения инфекционных заболеваний и повышение количества ЛИ. Уменьшение количества лимфоцитов. Снижение массы лимфоидных органов. Повышение риска аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита)
Витамин А	Повышенная восприимчивость к инфекциям (в том числе к кори, малярии, кишечным инфекциям). Снижение иммунной защиты организма путем изменения количества и активности NK-клеток, функции нейтрофилов, способности макрофагов фагоцитировать патогены, роста и дифференцировки В-клеток, уменьшения количества и изменения распределения Т-клеток
Витамин Е	Нарушает как гуморальные, так и клеточно-опосредованные аспекты адаптивного иммунитета, включая функцию В- и Т-клеток
Витамин В ₆	Лимфоцитопения, снижение массы лимфоидной ткани, снижение реакции на митогены, нарушение клеточного иммунитета, снижение ИО
Витамин В ₁₂ , фолаты (В ₉)	Подавление иммунных реакций (например, реакции гиперчувствительности замедленного типа, пролиферации Т-клеток)
Цинк	Снижение количества и функции лимфоцитов, особенно Т-клеток, изменение выработки цитокинов, что способствует ОС и воспалению. Ускорение атрофии тимуса. Повышение восприимчивости к ВИ, бактериальным и грибковым инфекциям (особенно к диарее и респираторным заболеваниям)
Железо	Снижение способности к адекватному ИО (снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа, чувствительности к митогенам, активности NK-клеток), бактерицидной активности лимфоцитов, уровня ИЛ-6
Медь	Аномально низкий уровень нейтрофилов. Потенциально повышенная восприимчивость к инфекции
Селен	Нарушение гуморального и клеточного иммунитета. Повышенная восприимчивость к ВИ. Повышение риска онкопролиферативных заболеваний

Проведено наблюдение за активностью NK-клеток в ходе исследования с участием 60 здоровых испытуемых в возрасте 55–70 лет, которые помимо сбалансированного рациона получали в течение 4 мес БАД, содержащую 400 мкг фолиевой кислоты, 120 МЕ витамина Е и 3,8 г витамина В₁₂. Цитотоксическая активность NK-клеток возросла у лиц, принимавших комплекс витаминов, и снизилась у участников, не принимавших БАД. Люди, принимавшие БАД, сообщили о меньшем количестве случаев инфекций ($p=0,02$), соответственно, это позволяет предположить, что прием ВМК данного состава повышает устойчивость к воздействию инфекционных агентов [58]. Исследование демонстрирует важность не только оптимального содержания витаминов В₁₂ для поддержания адекватного ИО, но и синергизма нутриентов для формирования адекватного ИО.

Синергичные эффекты нутриентов, усиливающие ИО

Витамины и микроэлементы с антиоксидантной активностью (витамины С, Е, селен, медь и цинк) противодействуют потенциальному повреждению клеточных тканей активными формами кислорода и модулируют функцию иммунных клеток посредством регуляции редокс-чувствительных факторов транскрипции, влияют на выработку цитокинов и простагландинов. Микронутриенты влияют на ИО, оказывая регуляторное действие на дифференцировку Т-клеток-предшественников в популяцию Т-клеток либо с Th1-профилем провоспалительных цитокинов, либо Th2-профилем противовоспалительных цитокинов. Клетки Th1 продуцируют ИФН и стимулируют иммунитет к внутриклеточным патогенам. Клетки Th2 вырабатывают ИЛ-4, который стимулирует иммунитет к внеклеточным патогенам и стимулирует рост клеток Th2.

Адекватное потребление витаминов В₆, В₁₂, С, Е, фолиевой кислоты, а также селена, цинка, меди и железа поддерживает ИО, опосредованный цитокинами Th1, с достаточной выработкой провоспалительных цитокинов и позволяет избежать перехода к противовоспалительному ИО, опосредованному Th2-клетками, и повышенному риску внеклеточных инфекций.

Витамины А и D играют важную роль как в клеточном, так и в гуморальном ответе, поддерживают Th2-опосредованный противовоспалительный цитокиновый профиль. Дефицит витамина А ослабляет как врожденный иммунитет, так и адаптивный ИО на инфекцию, что приводит к на-

рушению способности противодействовать внеклеточным патогенам. Дефицит витамина D коррелирует с более высокой восприимчивостью к инфекциям из-за нарушения локализованного врожденного иммунитета и дефектов антиген-специфического клеточного ИО.

Витамины С и Е предотвращают перепроизводство простагландина Е2 макрофагами, предупреждая, соответственно, возможность супрессивного воздействия на клеточный и гуморальный иммунитет, участвуют в регуляции внутриклеточной передачи сигналов через NF-κB. Дефицит селена позволяет вирусам мутировать в более вирулентные формы в организме хозяина. Неадекватный статус или дефицит данных микроэлементов вызывает дисбаланс макрофагов и сдвиг ответа цитокинов Th1 в сторону противовоспалительного ответа цитокинов Th2, что повышает восприимчивость к инфекциям. Дефицит цинка вызывает дисбаланс путем подавления ИО Th1-клеток, но без влияния на гуморальный иммунитет. Дефицит железа влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Добавление витамина С улучшает антимикробную эффективность и активность NK-клеток. Дополнительное поступление витамина Е снижает показатели ОС, пролиферацию лимфоцитов, нормализует соотношение CD4+/CD8+. Цинк, селен и железо повышают содержание клеточных медиаторов врожденного иммунитета, опосредованного цитокинами Th1, с ограниченным воздействием на В-клетки.

Различные механизмы воздействия и разные точки приложения микронутриентов, корректирующих ИО организма, наличие синергичных взаимодействий позволяют обсуждать гипотезу о более выраженном эффекте многокомпонентных ВМК. Опыт применения ВМК в составе стандартной комплексной терапии различных заболеваний, а также в профилактических стратегиях при ведении пациентов с хроническими заболеваниями как с целью предупреждения обострений и профилактики осложнений позволяет говорить о целесообразности использования ВМК полного состава для коррекции ИО у коморбидных пациентов.

Заключение

Статус обеспеченности человека микронутриентами ассоциирован с защитой организма от воздействия инфекционных агентов. Дефицит нутриентов подавляет иммунные функции, влияет на врожденный и адаптивный ответ, что

приводит к нарушению регуляции сбалансированного ответа хозяина. В результате повышается восприимчивость к инфекциям, возрастают заболеваемость и смертность. В свою очередь инфекционный процесс усугубляет дефицит микронутриентов, приводит к снижению потребления питательных веществ, увеличивает их потери и препятствует использованию за счет изменения метаболических путей.

Что же касается врожденного иммунитета, то нутриенты играют основополагающую роль в поддержании структурной и функциональной целостности физических барьеров, таких как кожа и слизистые оболочки, участвуют в поддержании активности антимикробных белков и хемотаксиса иммунных клеток, влияя на фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Дефицит витаминов и некоторых минералов ослабляет адаптивный иммунитет, в частности гуморальный ответ (опосредованный антителами) и клеточно-опосредованный иммунитет. Нутритивная поддержка ВМК рационального состава является стратегией, направленной на коррекцию ИО. БАД должны дополнять здоровую диету и содержать микронутриенты в пределах рекомендуемых значений на уровне пищевой суточной потребности. Целесообразно использовать дифференцированный подход к применению ВМК для модуляции функционирования ИС. Базовой нутритивной поддержки витаминами С, D и цинком достаточно у людей без рисков тяжелого и осложненного течения ОРВИ. Поскольку старение, наличие хронических заболеваний, коморбидность оказывают кумулятивное влияние на иммунные реакции, а многие пожилые люди имеют слабые клеточно-опосредованные иммунные реакции, то целесообразно использовать расширенную микронутриентную поддержку, сделав фокус на витамины А, группы В, Е, медь, селен, что даст возможность снизить риски тяжелого течения и осложнений.

Применение ВМК может быть безопасным, недорогим и эффективным способом восполнения дефицита питательных веществ и улучшения иммунитета у населения. В настоящее время стратегия является недооцененной и представляет собой существенное дополнение к другим общепринятым мерам по борьбе с ОРВИ, таким как социальное дистанцирование, ношение масок и соблюдение мер гигиены.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Байер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by «Bayer». During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

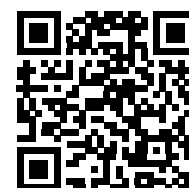
1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 15.02.2024.

2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. DOI:10.1038/s41564-020-0695-z
3. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl. 2):S3-23. DOI:10.1016/j.jaci.2009.12.980
4. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Immunol.* 2020;220:108545. DOI:10.1016/j.clim.2020.108545
5. Rayman MP, Calder PC. Optimising COVID-19 vaccine efficacy by ensuring nutritional adequacy. *Br J Nutr.* 2021;126(12):1919-90. DOI:10.1017/S0007114521000386
6. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(1):16-22. DOI:10.3109/09513590.2013.852531
7. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res.* 2016;2016:4273943. DOI:10.1155/2016/4273943
8. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, et al. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. *Vitam Miner.* 2017;6:1318-2376. DOI:10.4172/2376-1318.1000167
9. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):299-309. DOI:10.1017/S0029665113001286
10. 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
11. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3(1):74-92. DOI:10.1136/bmjnp-2020-000085
12. Ших Е.В., Махова А.А., Прокофьев А.Б., Назарчук А.С. Витамины и микроэлементы в профилактике инфекционных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2021;8:220-8 [Shikh EV, Makhova AA, Prokofiev AB, Nazarchuk AS. Vitamins and trace elements in the prevention of infectious diseases in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;8:220-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.8.220-228
13. Alpert P. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag Pract.* 2017;29(3):199-202. DOI:10.1177/1084822317713300
14. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr.* 2014;5(6):702-11. DOI:10.3945/an.114.006361
15. 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). DOI:10.3390/nu12103198
16. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1582-8. DOI:10.1086/587658
17. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. DOI:10.3390/nu10101531
18. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;30(6):931-3. DOI:10.1086/313792
19. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):98-105 [Pigarova EA, Povalyeva AA, Dzeranova LK, et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(11):98-105 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000785
20. Ших Е.В., Махова А.А., Сизова Ж.М., Ших Н.В. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(5):114-23 [Shikh EV, Makhova AA, Sizova ZhM, Shikh NV. The role of Vitamin D in the prevention of pregnancy complications and childhood diseases in the first year of life. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(5):114-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-5-114-123
21. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. DOI:10.3310/hta23020
22. Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, et al. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:39-48. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.03.012
23. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
24. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300-3. DOI:10.4103/0976-500X.103685
25. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
26. Brenner H. Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients.* 2021;13(2):411. DOI:10.3390/nu13020411
27. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020;10(1):20191. DOI:10.1038/s41598-020-77093-z

28. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. DOI:10.3390/nu12051359
29. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.05.01.20079376
30. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020;12(9). DOI:10.3390/nu12092757
31. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287(17):3693-702. DOI:10.1111/febs.15495
32. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгенетического фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):205-11 [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):205-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202635
33. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308-36. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
34. Yao X, Hamilton RG, Weng NP, et al. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine*. 2011;29(31):5015-21. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.04.077
35. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1512-50. DOI:10.3945/ajcn.116.151415
36. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018 [Natsional'naia programma «Nedostatocnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii». Moscow: Peditr", 2018 (in Russian)].
37. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. DOI:10.3390/nu9111211
38. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(2):172-6.
39. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980. DOI:10.1002/14651858.CD000980.pub4
40. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalized patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212-9.
41. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*. 2013;4(1):82-91. DOI:10.3945/an.112.003038
42. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020;100:343-4. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.014
43. 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
44. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. DOI:10.3390/nu10091203
45. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):446-64. DOI:10.1128/CMR.18.3.446-464.2005
46. Blomhoff HK, Smeland EB, Erikstein B, et al. Vitamin A is a key regulator for cell growth, cytokine production, and differentiation in normal B cells. *J Biol Chem*. 1992;267(33):23988-92.
47. Bermano G, Méplán 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
48. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl. 1):1463S-7S. DOI:10.1093/jn/133.5.1463S
49. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1297-9. DOI:10.1093/ajcn/nqaa095
50. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr*. 2015;6(1):73-82. DOI:10.3945/an.114.007575
51. 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
52. 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
53. Jiang Y, Li C, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. *Nat Commun*. 2019;10(1):2935. DOI:10.1038/s41467-019-11002-5
54. Frost JN, Tan TK, Abbas M, et al. Hepcidin-Mediated Hypoferremia Disrupts Immune Responses to Vaccination and Infection. *Med*. 2021;2(2):164-79.e12. DOI:10.1016/j.medj.2020.10.004
55. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н., и др. Рациональные комбинации в фармакотерапии железодефицита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):108-16 [Shikh EV, Makhova AA, Eremenko NN, et al. Rational combinations in pharmacotherapy for iron deficiency. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(3):108-16 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-3-108-116
56. Qureshi AA, Tan X, Reis JC, et al. Suppression of nitric oxide induction and pro-inflammatory cytokines by novel proteasome inhibitors in various experimental models. *Lipids Health Dis*. 2011;10:177. DOI:10.1186/1476-511X-10-177
57. Patel O, Kjer-Nielsen L, Le Nours J, et al. Recognition of vitamin B metabolites by mucosal-associated invariant T cells. *Nat Commun*. 2013;4:2142. DOI:10.1038/ncomms3142
58. Hartmann N, McMurtrey C, Sorensen ML, et al. Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* Results in Differential Activation of Mucosal-associated Invariant T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(6):767-76. DOI:10.1165/rcmb.2017-0290OC

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU