

Дослідження ефективності використання комбінованого засобу, що містить кверцетин, вітаміни С і D, цинк, у лікуванні і профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій

О. М. Барна, Я. В. Корост

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання ефективності впливу комбінованого засобу, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку у лікуванні і профілактиці ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) на амбулаторному рівні.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 5982 пацієнти (42,68% чоловіків та 57,32% жінок) віком від 18 років із симптомами ГРВІ. Дослідження проводили у два етапи: 1) встановлення діагнозу ГРВІ та призначення лікування, включаючи комбінований засіб; 2) заключна оцінка ефективності, безпеки та переносимості терапії.

Загальна тривалість участі у дослідженні для одного пацієнта становила не більше 1 міс. У комплексному лікуванні ГРВІ на амбулаторному рівні призначали відповідно до інструкції по 1, 2 або 3 таблетки на добу залежно від важкості перебігу захворювання. Тривалість лікування становила від 5 до 30 діб.

До складу 1 таблетки комбінованого засобу входить аскорбінова кислота (вітамін С) – 100 мг, аскорбат натрію – 450 мг (еквівалент аскорбінової кислоти – 400 мг), вітамін D3 (холекальциферол) – 1000 МО, кверцетин – 250 мг, оксид цинку (еквівалентно елементарному цинку) – 10 мг.

Оцінювання ефективності проводили за частотою виникнення бактеріальних ускладнень ГРВІ, які вимагали призначення антибіотикотерапії. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ та їх тяжкістю.

Результати. Основним показанням до застосування комбінованого засобу було ГРВІ (83% пацієнтів) без етіологічного уточнення, у 5% пацієнтів був діагностований COVID-19 і в 11% – грип. У 6% пацієнтів засіб призначали з профілактичною метою та при неінфекційних захворюваннях.

Клінічні прояви гострого бронхіту зафіксовано у 12% пацієнтів з ГРВІ, гострого синуситу – у 8% хворих. Бактеріальні ускладнення (пневмонія, отит, бактеріальний синусит та бронхіт), які вимагали призначення системних антибіотиків, виникли у 4,79% (95% ДІ: 4,27–5,35%) пацієнтів із ГРВІ, що приймали комбінований засіб.

Частота призначення системних антибіотиків збільшувалась пропорційно важкості захворювання та віку пацієнтів. Небажані несерйозні рідкісні побічні ефекти при застосуванні комбінованого засобу зареєстровано у 0,56% пацієнтів, які взяли участь у дослідженні.

Висновки. Комбінований засіб, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку, має гарну переносимість і може бути рекомендований для полегшення стану пацієнтів з ГРВІ, попередження ускладнень, скорочення термінів лікування та сприяння швидшому одужанню пацієнта.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, кверцетин, вітамін С, вітамін D, цинк.

Research on the effectiveness of using a combined medication containing quercetin, vitamins C and D, and zinc in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections

О. М. Барна, Я. В. Корост

The objective: to evaluate the effectiveness of the combined medication, which includes ascorbic acid (vitamin C), vitamin D3 (cholecalciferol), quercetin, and zinc oxide in the treatment and prevention of complications of acute respiratory viral infections (ARVI) at the outpatient level.

Materials and methods. 5,982 patients (42.68% men and 57.32% women) aged 18 years and older with symptoms of ARVI participated in the study. The study was conducted in two stages: 1) diagnosis of ARVI and prescribing treatment, including a combined medication; 2) final assessment of the effectiveness, safety and tolerability of therapy.

The total duration of participation in the study for one patient was no more than 1 month. In the complex treatment of ARVI at the outpatient level, according to the instructions, 1, 2 or 3 tablets per day were prescribed, depending on the severity of the course of the disease. The duration of treatment was from 5 to 30 days.

1 tablet of the combined medication includes ascorbic acid (vitamin C) – 100 mg, sodium ascorbate – 450 mg (equivalent to ascorbic acid – 400 mg), vitamin D3 (cholecalciferol) – 1000 IU, quercetin – 250 mg, zinc oxide (equivalent to elemental zinc) – 10 mg.

Efficacy was evaluated based on the frequency of bacterial complications of ARVI, which required the antibiotic therapy. The safety of the therapy was assessed by the frequency of adverse outcomes and their severity.

Results. The main indication for the use of the combined medication was ARVI (83% of patients) without etiological clarification, 5% of patients were diagnosed with COVID-19 and 11% – influenza. In 6% of patients the drug was prescribed for prophylactic purposes and for non-infectious diseases.

Clinical manifestations of acute bronchitis were found in 12% of patients with ARVI, acute sinusitis – in 8% of patients. Bacterial complications (pneumonia, otitis, bacterial sinusitis, and bronchitis) in which there is a need to use systemic antibiotics occurred in 4.79% (95% CI: 4.27–5.35%) of ARVI patients which have received the combined medication.

The frequency of prescribing systemic antibiotics increased in proportion to the severity of the disease and the age of the patients. Adverse non-serious, rare side effects when using the combined medication were found in 0.56% of patients who participated in the study.

Conclusions. The combined medication, which includes ascorbic acid (vitamin C), vitamin D3 (cholecalciferol), quercetin, zinc oxide, has good tolerance and can be recommended to alleviate the condition of patients with ARVI, prevent complications, shorten the duration of treatment and promote faster recovery of the patient.

Keywords: acute respiratory viral infections, quercetin, vitamin C, vitamin D, zinc.

Незважаючи на прогрес у розумінні патології, удосконалення гігієни та технологію вакцинації, вірусні інфекції дихальних шляхів залишаються найпоширенішими захворюваннями в усьому світі. Дослідження Global Burden of Disease (GBD) оцінило, що у 2019 р. у всьому світі кількість випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) досягла 17,2 млрд (95% довірчий інтервал: від 15,4 до 19,3), що становить 42,83% (40,01% до 45,77%) випадків з усіх причин у дослідженні Global Burden of Disease (GBD) 2019 [1].

Хоча ГРВІ часто є самообмеженими та не смертельними, симптоми можуть значно погіршити якість життя та продуктивність людини. У деяких випадках ГРВІ спричиняють серйозні ускладнення, такі, як пневмонія, середній отит, гломерулонефрит і міокардит тощо. За даними дослідження GBD, смертельні наслідки ГРВІ фіксували переважно у людей похилого віку та дітей віком до п'яти років [1].

Противірусні препарати поділяються на засоби прямої дії (ремантадин, озелтамівір, занамівір) та засоби опосередкованої дії (інтерферон та індуктори інтерферону). Основна перевага засобів прямої дії – їх висока ефективність у разі відповідності до збудника, тоді як засоби опосередкованої дії вирізняються універсальністю. Все більше наукових досліджень демонструють, що певні нутрієнти (мікроелементи, вітаміни) є критично важливими для імунітету. Серед мікронутрієнтів є ті, що діють як антиоксиданти, регулюють експресію генів або є структурними компонентами білків, ферментів тощо [2].

Віруси, які проникають у клітину-мішень, розвивають стратегії для захоплення метаболізму хазяїна в цитозолі та органелах, щоб реплікувати свій геном. Це послаблює захисні механізми хазяїна та призводить до погіршення його стану. В результаті може відбутися виснаження запасів поживних мікроелементів в організмі хазяїна та порушення окисно-відновного балансу.

Очікуваний результат противірусної імунної відповіді – це контроль і елімінація збудника. Проте на перебіг інфекції можуть вплинути різні фактори, такі, як механізми ухилення вірусів, стрес, забруднення навколишнього середовища, гормональний статус, супутні захворювання та харчування [3–8].

Справді, дисбаланс нутрієнтів пов'язаний із ризиком ускладнених інфекцій дихальних шляхів, про що свідчать дослідження, які стосуються вітамінів А, D, Е та С, кверцетину, а також мікроелементів цинку і магнію [9–15], а їхнє поповнення покращує ефекторну функцію імунної системи.

Деякі мікроелементи справляють імуномодулюючий вплив на вроджений імунітет, посилюючи відпо-

відь через інтерферон типу I, який виступає першою лінією захисту від вірусів. Інші мікроелементи беруть участь у набутому імунітеті шляхом утворення антитіл. Мікроелементам приписують різні властивості, такі, як протизапальні, антиоксидантні та противірусні. Кверцетин, вітаміни С і D, а також цинк входять до сучасних протоколів профілактики та лікування, включаючи COVID-19 [16].

Кверцетин – природна флавоноїдна сполука, яка значно поширена в рослинному світі, виявляє різноманітну фармакологічну дію, а саме: антиоксидантну, противірусну, протизапальну, протиракову та антиейджинг дію [17]. Він також має протидіабетичну активність, здатність запобігати багатьом хронічним захворюванням, пригнічувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, знижувати проникність капілярів і стимулювати мітохондріальний біогенез. Біологічну активність кверцетину оцінювали як *in vitro*, так і *in vivo* на різних клітинних лініях і моделях тварин, однак метаболічні механізми його дії в організмі людини залишаються недостатньо вивченими.

Найбагатшим природним джерелом кверцетину є цибуля, серед інших продуктів – спаржа, броколі, зелений перець, горошок, виноград, вишні, яблука, манго, цитрусові, гречка, сливи, помідори та чай. Споживання флавонолідів становить близько 20 мг/день, з яких кверцетин становить понад 50%, з добовим споживанням приблизно 10–16 мг/день [18].

Кверцетин вивчали на різних типах і моделях вірусної інфекції. Противірусна активність кверцетину опосередковується різними механізмами. Результати багатьох досліджень свідчать, що кверцетин має противірусні ефекти за рахунок інгібування полімераз, зворотної транскриптази, протеаз, пригнічення ДНК-гірази та зв'язування вірусних капсидних білків, тому здатен гальмувати розмноження вірусів грипу, парогрипу, респіраторно-синцитіального вірусу, коронавірусу, адено- та риновірусів [19, 20].

Кверцетин інгібує запальні реакції. У дослідженнях він не лише знижував інфільтрацію нейтрофілів, але й сприяв апоптозу активованих нейтрофілів та знижував рівень запальних цитокінів у плазмі. Крім того, кверцетин пригнічує вироблення компонентів запалення NLRP3 (кріопіріну) та про-IL-1, а також втручається у різні сигнальні шляхи, зокрема NF- κ B, зменшуючи запалення [19–21].

Завдяки фенольній гідроксильній групі та наявності подвійного зв'язку, кверцетин має потенційну антиоксидантну дію. Він є потужним поглиначем активних форм кисню (АФК), захищаючи організм від окислювального стресу. Крім того, кверцетин підтримує окис-

лювальний баланс і регулює рівень глутатіону (GSH) в організмі. Дослідження на тваринних моделях і клітинах показали, що кверцетин індукує синтез GSH. Також повідомлялося про підвищену експресію супероксиддисмутази (SOD), каталази (CAT) і GSH при попередньому обробленні клітин кверцетином. Численні дослідження довели, що кверцетин безпосередньо взаємодіє з ДНК і ковалентно зв'язується з нею. Наразі невідомо, чи кверцетин відновлює ДНК, чи лише захищає її від окисного пошкодження [22–24].

Середня добова доза для лікування та профілактики вірусних захворювань становить 250–500 мг 2 рази на добу. За даними різних досліджень, доза перорального кверцетину до 1 г/добу не призводила до значних побічних ефектів [25].

Однак застосування кверцетину у фармацевтичній галузі обмежене через його погану розчинність, низьку біодоступність і нестабільність. Коли він утворює комплекси з іонами металів або комплексними іонами, його біодоступність і антиоксидантний ефект підвищуються і посилюються. Кверцетин діє як іонофор, який забезпечує надходження одного з важливих мікроелементів цинку в клітини через плазматичну мембрану. Відомо, що спільне уведення вітаміну С і кверцетину справляє синергетичну протівірусну дію завдяки перекриванню протівірусних та імуномодулюючих властивостей і здатності аскорбату взаємодіяти з кверцетином, підвищуючи його ефективність [22–25].

Цинк – один із найважливіших металів в організмі, оскільки взаємодіє з майже 10% людського протеому, головним чином з ферментами та факторами транскрипції. Він слугує активатором для понад 300 ферментів і бере участь у всіх біохімічних реакціях, що залежать від цих ферментів. Ці реакції включають ріст і розвиток організму, функціонування нервової та імунної систем, каталітичні функції, прискорення хімічних реакцій, модулювання нейронної комунікації, підтримку цілісності клітинної мембрани та тканинного балансу, синтез білка і ДНК, загоєння ран, передачу сигналів і поділ клітин.

Водночас цинк має антиоксидантні та протизапальні властивості, що запобігають пошкодженню клітин. Особливий інтерес викликає той факт, що цинк необхідний для підтримання здорового відчуття смаку та запаху. Цинк поглинається клітинами через Zrt/Irt-подібні білки (ZIP), і всередині клітин цей мінерал міститься в органелах та везикулах або пов'язаний з білками – металотіонеїнами (MT). Його концентрація регулюється ZIP-залежним поглинанням і вивільненням через транспортери цинку (ZnT). Дослідження, проведені майже двадцять років тому, продемонстрували, що дефіцит цинку впливає на розвиток імунної системи, спричинюючи атрофію тимуса у гризунів, оскільки цинк-залежний гормон тимулін, що виробляється епітеліальними клітинами тимуса, необхідний для належного розвитку Т-лімфоцитів [26, 27].

Крім того, що цинк є важливим кофактором для багатьох клітинних ферментів еукаріотів, виявлено, що він блокує РНК-залежну РНК-полімеразу (RdRp) кількох вірусів. Більш високі рівні внутрішньоклітинного цинку підвищують внутрішньоклітинний рН,

впливаючи на активність RdRp і знижуючи реплікацію вірусу. Дослідження *in vitro* показали, що іони цинку можуть інгібувати SARS-CoV RdRp (nsp12) на етапі зв'язування матриці та на етапі елонгації. Результати цього самого дослідження продемонстрували, що комбінація іонів цинку та іонофору цинку піритіону ефективно пригнічує реплікацію коронавірусу в культурах клітин. В іншому дослідженні як *in vitro*, так і *in vivo* експерименти показали, що іони цинку можуть блокувати реплікацію вірусу гепатиту Е шляхом пригнічення активності вірусного RdRp [26, 27].

Рекомендоване добове споживання цинку різниться в різних країнах. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує дієтичне споживання цинку людям віком від 19 до 65 років – 9,8 мг/день для жінок і 14 мг/день для чоловіків [30]. У США рекомендована добова норма цинку становить 8 мг для жінок та 11 мг для чоловіків [31]. Під час вагітності та лактації потреба у ньому дещо зростає. У Великій Британії стандартне споживання поживних речовин становить 4–7 мг/добу для жінок і 5,5–9,5 мг/добу для чоловіків (Food Standards Agency) [32]. У Німеччині рекомендовані значення споживання цинку коливаються від 7 мг/день до 16 мг/день для дорослих, включаючи вагітних і жінок, які годують грудьми, залежно від статі та споживання фітату з їжею [33]. Міністерство охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії рекомендує стандартне споживання цинку 10 мг на день для чоловіків і 8 мг на день для жінок [34]. В Україні згідно з рекомендаціями МОЗ «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» для дорослого населення середня добова потреба цинку становить 12–15 мг [28].

Цинк відіграє важливу роль у багатьох імунних процесах як каталізатор, структурний елемент і регуляторний іон [35]. Імунна система, яка є високопроліферативною, особливо чутлива до дефіциту цинку. Основний вплив цинку на імунну систему наступний:

- 1) цинк допомагає контролювати інфекції, спільноуючи імунну відповідь, таким чином запобігаючи запаленню, яке може бути шкідливим і навіть смертельним;
- 2) цинк необхідний для розвитку спеціалізованого типу імунних клітин і стимулює критичний імунний орган до регенерації після пошкодження;
- 3) цинк необхідний для функціонування імунних клітин і клітинної сигналізації.

Дефіцит цинку може призвести до послаблення імунної відповіді, зниження літичної активності, порушення сигнальних механізмів, змін у продукції цитокінів та зменшення проліферації. Наприклад, цинк є критично важливим для нормального розвитку та функціонування клітин, які забезпечують вроджений імунітет, таких, як нейтрофіли та природні клітини-кілери. Він також необхідний для синтезу ДНК, транскрипції РНК, клітинного ділення та активації клітин. При недостатньому рівні цинку збільшується апоптоз клітин. Дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням загальної маси лімфоїдної тканини, кількості лейкоцитів, абсолютної та відносної кількості лімфоцитів і функціональними порушеннями останніх. Таким чином, люди

з недостатнім рівнем цинку стають більш вразливими до інфекційних захворювань.

Встановлено, що призначення препаратів цинку людям похилого віку знижує частоту інфекцій, мінімізує окислювальний стрес і знижує вироблення запальних цитокінів [36]. Додавання цинку сприяє зниженню рівня ІЛ-6 і збільшенню рівня ІЛ-2. Експериментальні дослідження на моделях дефіциту цинку у людини продемонстрували зниження активності тимуліну у клітинах Th1, зменшення експресії генів ІЛ-2 та ІFN-гамма, а також пригнічення активності природних клітин-кілерів (NK) і цитотоксичних Т-клітин [37]. Зазначене вище підкреслює важливу роль цинку в регулюванні експресії інтерлейкінів та імунної функції. Проте конкретні механізми та їхні взаємозв'язки є складними і можуть відрізнятися залежно від контексту та умов.

Деякі дослідники, включаючи Лінуса Полінга півстоліття тому, припустили, що **вітамін С** у високих дозах має пряму віруліцидну дію [38]. Це припущення ґрунтувалося на дослідженнях *in vitro*, де надвисокі дози вітаміну С за наявності вільної міді та/або заліза мають віруліцидну дію, ймовірно, через утворення перекису водню та інших видів радикалів. Крім того, низький рН міг сприяти протівірусним ефектам вітаміну С *in vitro*. Однак дуже мало ймовірно, що вітамін С безпосередньо віруліцидний *in vivo*. На сьогодні загальновизнано, що, незважаючи на те, що вітамін С є потужним антиоксидантом, у високих фармакологічних концентраціях він парадоксальним чином може проявляти прооксидантну дію (утворення активних форм кисню) шляхом відновлення перехідного металу [39].

Експериментальна модель продемонструвала, що вітамін С знижує вірусне навантаження на клітини, інфіковані вірусом Епштейна–Барр (EBV) [40]. Це свідчить про те, що має бути задіяний інший механізм. В іншому дослідженні було продемонстровано, що попереднє оброблення фібробластів і ендотеліальних клітин крайньої плоти людини вітаміном С перед інфікуванням цитомегаловірусом (ЦМВ) значно знижує експресію вірусних антигенів і клітинне вірусне навантаження [41]. Цей ефект не було відтворено, коли вітамін С додавали після зараження вірусом. Автори дійшли висновку, що ця дія, найімовірніше, пов'язана з імуномодуючими властивостями вітаміну С, а не з прямим протівірусним ефектом.

Вітамін С концентрується в лейкоцитах, лімфоцитах і макрофагах, досягаючи високих концентрацій в цих клітинах. Вітамін С покращує хемотаксис, посилює фагоцитарну здатність нейтрофілів і окисне знищення, а також підтримує проліферацію та функцію лімфоцитів [42].

Багато інфекцій призводять до активації фагоцитів із виділенням активних форм кисню (АФК). АФК відіграють певну роль у дезактивації вірусів. Однак занадто багато АФК є шкідливими для клітин-господарів і можуть брати участь у патогенезі індукованого вірусом ураження господаря. Наприклад, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) є однією з найважливіших причин інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у немовлят і дітей раннього віку.

RSV-інфекція епітеліальних клітин дихальних шляхів індукує виробництво АФН з пригніченням ле-

генових антиоксидантних ферментів; цей оксидантно-антиоксидантний клітинний дисбаланс відіграє важливу роль у легеневій токсичності RSV [43]. В експериментальній моделі введення антиоксидантів значно зменшило легеневе запалення та пошкодження легенів [44]. Вітамін С є потужним антиоксидантом, який безпосередньо поглинає вільні радикали кисню, а також відновлює інші клітинні антиоксиданти, включаючи тетрагідробіоптерин і α -токоферол. Отже, вітамін С може полегшити окисне ураження, спричинене вірусами.

Вітамін С демонструє клінічні переваги у пацієнтів з інфекціями, спричиненими різними вірусами герпесу. Інфекція оперізувального герпесу (HZV) виникає через реактивацію латентного вірусу Varicella-Zoster (VZV), зазвичай через вікове ослаблення клітинного імунітету. Дослідники встановили, що у пацієнтів із постгерпетичною невралгією рівень вітаміну С у плазмі нижчий, ніж у здорових добровольців, і що додавання вітаміну С призводило до значного зниження балів за шкалою болю [45].

Припущення, що вітамін С може бути корисним у разі деяких вірусних інфекцій, базується на двох концепціях, а саме:

- 1) пацієнти з гострими інфекційними захворюваннями мають низький рівень вітаміну С у крові (ймовірно, через метаболічне споживання),
- 2) вітамін С має корисні імуномодуючі властивості у пацієнтів з вірусними інфекціями, переважно завдяки збільшенню виробництва α - і β -інтерферонів і зниженню регуляції виробництва прозапальних цитокінів.

При одночасному застосуванні з кверцетином, вітамін С (як D-, так і L-аскорбат, але не дегідроаскорбат) запобігає спонтанному розпаду кверцетину. Це свідчить про необхідність спільного вживання кверцетину з аскорбатом для досягнення його протівірусного ефекту [46].

Вітамін D [47] є природним імуномодулятором, який біосинтезується під дією сонячного світла (УФВ-випромінювання при 290–315 нм), а також може бути отриманий з їжі. Жирна риба, червоне м'ясо, яйця та лісові гриби є джерелами їжі з природним високим вмістом вітаміну D. Клінічні дослідження продемонстрували сильну кореляцію між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком респіраторних інфекцій. Водночас додавання вітаміну D знижувало ризик ускладнень, пов'язаних з респіраторними інфекціями [48].

Для підтримання оптимального рівня 25(OH)D у плазмі крові (30–50 нг/мл) рекомендовано приймати 400–2000 МО вітаміну D щоденно залежно від віку, статі, маси тіла, кольору шкіри, часу, проведеного на відкритому повітрі, та географічної широти. Ці рекомендовані дози можуть збільшуватись для вагітних і жінок, що годують грудьми; осіб з ожирінням (ІМТ >30 кг/м²); людей похилого віку; осіб, які працюють у нічний час; людей із темною шкірою, а також пацієнтів з нирковими, печінковими чи шлунково-кишковими захворюваннями.

Кожна країна розробила власні дієтичні рекомендації, які найкраще підходять для її громадян. В Україні згідно з рекомендаціями МОЗ «Норми фізіологіч-

них потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» для дорослого населення середня добова потреба вітаміну D становить 5–10 мкг (1 мкг вітаміну D дорівнює 40 МО) [28].

Згідно з даними кількох досліджень, підвищений ризик інфекцій дихальних шляхів був пов'язаний з недостатністю вітаміну D. Вітамін D допомагає захистити різні клітинні з'єднання від вірусного проникнення. Крім того, він індукуює вироблення антимікробних пептидів, таких, як дефензини та кателіцидин, що підсилює вроджений імунітет. Він також пригнічує каскад цитокінів, що знижує вироблення прозапальних цитокінів Th1, таких, як INF- γ і TNF- α . Водночас активний вітамін D знижує активність клітин Th1 і збільшує вироблення цитокінів клітинами Th2, що зменшує запалення [49].

Плейотропні імунні функції вітаміну D викликають великий інтерес у дослідників з метою використання специфічних механізмів лікування аутоімунних та інфекційних захворювань на основі вітаміну D. У нещодавньому контексті COVID-19 Chauss et al. [50] ідентифікували аутокринну/паракринну петлю вітаміну D для запобігання гіперзапальним ефектам у пацієнтів з COVID-19 за допомогою факторів транскрипції та епігенетичного перепрограмування імунної функції Th1 та її молекулярних респондентів, а саме IFN- γ та IL-10.

Нещодавно було висловлено припущення, що додавання вітаміну D разом з вітаміном С і цинком може бути стратегією для отримання користі від синергії цих поживних речовин не тільки для посилення імунного захисту, але й для підтримання фізичної цілісності біологічних бар'єрів (через білкові комплекси щільного з'єднання). Розпад епітеліальних клітин слизової оболонки може бути воротами для проникнення патогенів (зокрема таких, як SARS-CoV-2), тому їхня цілісність повинна підтримуватися завдяки синергічному ефекту цих поживних речовин [51].

Твердження про те, що мікроелементи сприяють зміцненню імунної системи, було доведено значною кількістю наукових доказів; мікронутрієнти функціонують шляхом модуляції кожного етапу імунної відповіді на молекулярному рівні.

Ефективність, безпечність та переносимість Вітамак D виробництва ТОВ «Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед» було продемонстровано у відкритому постмаркетинговому дослідженні.

Мета дослідження: аналіз впливу комбінованого засобу Вітамак D, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку у лікуванні і профілактиці ускладнень ГРВІ на амбулаторному рівні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлено результати опитування серед лікарів різних регіонів України, які призначали Вітамак D пацієнтам віком від 18 років із симптомами ГРВІ.

У дослідження було включено 5982 пацієнти з різних міст України (Київ, Львів, Полтава, Кропивницький, Тернопіль, Житомир, Ужгород, Івано-Франківськ, Чернівці, Вінниця, Біла церква, Ніжин, Умань, Одеса, Рівне, Дніпро, Кривий Ріг, Харків, Суми, Коно-

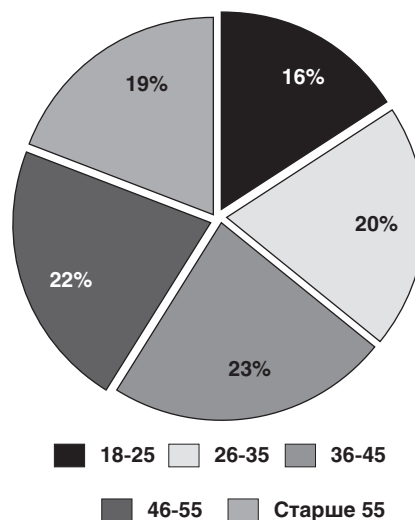


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком, %

топ, Хмельницький), які відповідали критеріям включення/виключення. Дослідження проводили з жовтня по грудень 2023 р.

У дослідженні взяли участь 42,68% чоловіків та 57,32% жінок. Розподіл пацієнтів за віком був рівномірний ($p > 0,05$), наведено на рис. 1.

Критерії включення у дослідження:

1. Амбулаторні пацієнти обох статей віком від 18 років.
2. Встановлений клінічно діагноз ГРВІ.

Критерії виключення з дослідження:

1. Нездатність виконати будь-яку з оцінок, необхідних для аналізу кінцевої точки (повідомити про проблеми безпеки чи переносимості).
2. Серйозне супутнє захворювання, яке, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування або завадити успішному завершенню дослідження, зокрема ВІЛ, прогресуюча печінкова або ниркова недостатність, серцева застійна недостатність класу III/IV, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія або ревазуляризація серця протягом останніх 6 міс або важкий обструктивний вентиляційний дефект.
3. Будь-який інший стан, який, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування або завадити успішному завершенню дослідження.
4. Вагітність або грудне вигодовування (для жінок репродуктивного віку).
5. Рішення пацієнта припинити участь у дослідженні.

Дослідження проводили у два етапи:

- 1) встановлення діагнозу ГРВІ та призначення лікування, включаючи Вітамак D;
- 2) заключна оцінка ефективності, безпеки та переносимості терапії.

Загальна тривалість участі у дослідженні для одного пацієнта становила не більше 1 міс.

Методи обстеження пацієнтів, які використовували у дослідженні:

- збір скарг пацієнта;
- збір анамнезу захворювання, анамнезу життя;
- об'єктивне обстеження пацієнта;
- тестування на грип, COVID-19 (за показаннями).

До складу однієї таблетки комбінованого засобу Вітамак D входить аскорбінова кислота (вітамін С) – 100 мг, аскорбат натрію – 450 мг (еквівалент аскорбінової кислоти – 400 мг), вітамін D3 (холекальциферол) – 1000 МО, кверцетин – 250 мг, оксид цинку (еквівалентно елементарному цинку) – 10 мг.

Для лікування ГРВІ на амбулаторному рівні призначали відповідно до інструкції по 1, 2 або 3 таблетки на добу за рішенням дослідника залежно від важкості перебігу захворювання. Тривалість лікування становила від 5 до 30 дб.

Оцінювання ефективності проводили за частотою виникнення бактеріальних ускладнень ГРВІ, які вимагали призначення антибіотикотерапії.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ та їхньою тяжкістю. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище, яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні із вживанням цього препарату. Для кожного небажаного явища відповідно до визначених критеріїв оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним показанням до застосування препарату Вітамак D було ГРВІ (83% пацієнтів) без етіологічного уточнення, у 5% пацієнтів був діагностований COVID-19 і в 11% – грип. У 6% пацієнтів препарат призначали з профілактичною метою та при неінфекційних захворюваннях. Клінічні прояви гострого бронхіту фіксували у 12% пацієнтів з ГРВІ, гострого синуситу – у 8% хворих (рис. 2).

Більшість пацієнтів (56%) за рішенням лікуючого лікаря залежно від стану хворого та перебігу захворювання отримували 2 таблетки на добу, із загальнодобовою дозою вітаміну С 1000 мг, вітаміну D3 (холекальциферол) – 2000 МО, кверцетину 500 мг, оксиду цинку 20 мг. Лише 11% пацієнтів призначали 3 таблетки комбінованого засобу. Частоту призначення різних доз лікувального засобу наведено на рис. 3.

Тривалість лікування визначалась дослідником залежно від важкості перебігу і клінічних проявів захворювання, супутніх станів і становила від 5 до 30 дб (рис. 4).

Респіраторні віруси знижують функціональну активність імунної системи, що в деяких випадках призводить до важкого клінічного перебігу захворювання і виникнення різних бактеріальних ускладнень. Перенесена ГРВІ у результаті зниження імунологічної

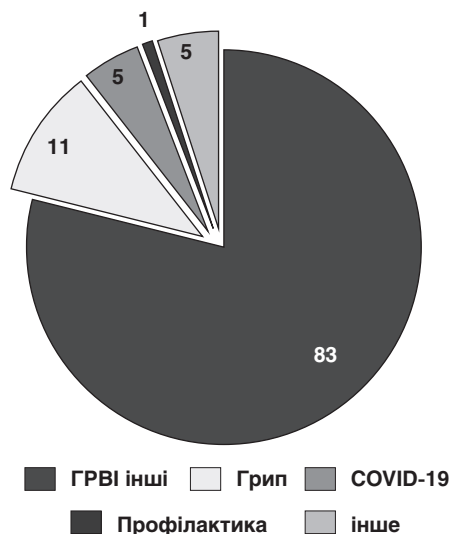


Рис. 2. Розподіл пацієнтів, яким призначали Вітамак D, за показаннями для застосування

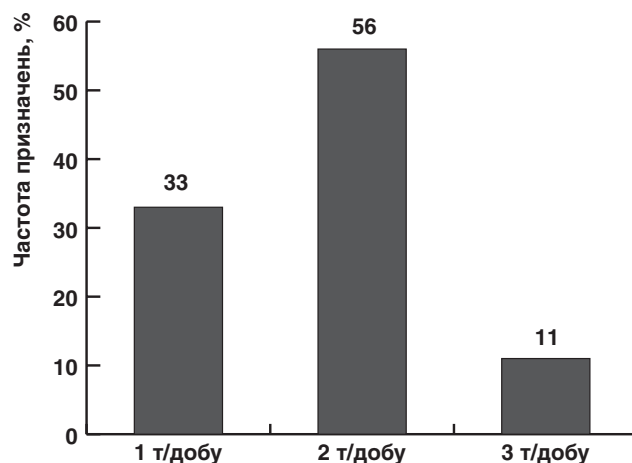


Рис. 3. Дози Вітамак D, які застосовували під час лікування ГРВІ

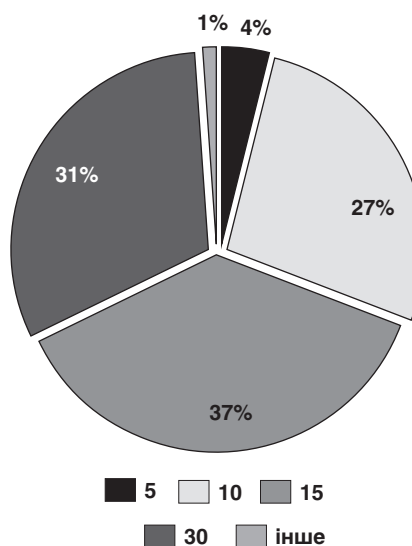


Рис. 4. Тривалість призначення, дні

Частота побічної дії при застосуванні препарату згідно з класифікацією ВООЗ

Вид побічної реакції	Частота виникнення у досліджуваній популяції, %	Вид побічної дії за частотою
Висип на шкірі	0,08	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Нудота	0,06	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Головний біль	0,04	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Свербіж шкіри	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Безсоння	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Сухість у роті	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)

реактивності нерідко є причиною загострення вже наявних хронічних захворювань – бронхіту, тонзиліту, пієліту тощо.

Бактеріальні ускладнення (пневмонія, отит, бактеріальний синусит та бронхіт), які вимагали призначення системних антибіотиків, виникли у 4,79% (95% ДІ: 4,27–5,35%) пацієнтів з ГРВІ, що приймали Вітамак D. Частота призначення системних антибіотиків збільшувалась пропорційно важкості захворювання та віку пацієнтів.

Результати цього дослідження були співставні з іншими подібними дослідженнями. Зокрема, у міжнародному дослідженні FLU-EE було проведено оцінювання частоти розвитку бактеріальних ускладнень і потреба в антибіотикотерапії в амбулаторних пацієнтів з ГРВІ та грипом. Авторами проаналізовані результати лікування 18 946 пацієнтів віком 18–93 роки із встановленим клінічно діагнозом ГРВІ або грипу, які проходили амбулаторне лікування у 262 центрах Грузії та країн СНД (Молдови, Вірменії та ін.). Бактеріальні ускладнення були зареєстровані у 8,3% випадків, системні антибіотики призначалися 9,3% пацієнтів [52].

В іншому мета-аналізі, в який було включено 31 дослідження, передбачувана бактеріальна супутня інфекція, що вимагала призначення антибіотиків пацієнтам із COVID-19, виникла у 8,6% (95% ДІ: 4,7–15,2%). Бактеріальна інфекція була більш поширеною у важкохворих пацієнтів – 8,1% (95% ДІ: 2,3–13,8%) [53].

Порівняння з даними інших досліджень дає можливість припустити, що менша частота призначення антибіотиків у цьому дослідженні може бути зокрема пов'язана з позитивним впливом компонентів комбінованого засобу Вітамак D.

Небажані несерйозні побічні ефекти при застосуванні препарату Вітамак D зустрічались у 0,56% пацієнтів. За частотою побічні дії (згідно з класифікацією ВООЗ) наведені у таблиці [54].

Усі побічні дії були рідкісними і передбачуваними, вони описані в інструкції щодо використання комбінованого засобу.

Частота виникнення побічних ефектів статистично достовірно не залежала від віку, статі пацієнта, дози Вітамаку D. При застосуванні Вітамаку D тривалістю до 5 діб побічних реакцій не фіксувалось. При застосуванні курсу терапії 10, 15 або 30 днів достовірної різниці у виникненні побічних ефектів залежно від тривалості лікування виявлено не було.

ВИСНОВКИ

1. Використання комбінованого засобу Вітамак D (кверцетин, вітаміну С і D, цинк) у комплексній терапії пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) може розглядатись як ефективний засіб полегшення наслідків захворювання.

2. У пацієнтів, що приймали Вітамак D спостерігались зменшення тривалості клінічних симптомів, зменшення кількості бактеріальних ускладнень і потреби у призначенні системних антибіотиків.

3. Комбінований засіб Вітамак D має гарну переносимість – при застосуванні побічні дії були рідкісними і передбачуваними. Частота виникнення побічних ефектів статистично достовірно не залежала від віку і статі пацієнта, дозування.

4. Комбінований засіб Вітамак D може бути рекомендований для полегшення стану пацієнтів із ГРВІ, попередження ускладнень, скорочення термінів лікування та сприяння швидшому одужанню пацієнта.

Відомості про авторів

Барна Ольга Миколаївна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра загальної практики (сімейної медицини), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-2711-4430

Корост Ярослава Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики (сімейної медицини), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 447-45-10
ORCID: 0000-0003-0992-6515

Information about the authors

Barna Olha M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of General Practice (Family Medicine) Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0003-2711-4430

Korost Yaroslava V. – MD, PhD, Associate Professor, General Practice (Family Medicine) Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 447-45-10
ORCID: 0000-0003-0992-6515

Вітамак

Vitamac D



НАДЗВИЧАЙНА
СИЛА ІМУНІТЕТУ
В ОДНІЙ
ТАБЛЕТЦІ!



MACLEODS

ВІДТЕПЕР
ЩЕ БІЛЬШЕ
ВІТАМІНУ D₃ —
1000 МО

ПОСИЛАННЯ

- Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *Eclinical Med.* 2021;(37):100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
- Jiménez-Urbe AP, Ocampo-Hernández A, Arancibia-Hernández Y, Pedraza-Chaverri J. How Micronutrients Fuel Immune System At the Molecular Level: An Approach to the Immune Response Against Respiratory Viruses. *Cell Physiol Biochem.* 2022;56(1):53-88. doi: 10.33594/00000591.
- Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun.* 2020;(12):4-20. doi: 10.1159/000503030.
- Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air Pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med.* 2020;(151):56-68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.179.
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;(16):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
- Kreutnair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Nunez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;(150):312-24. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.019.
- Nobs SP, Zmora N, Elinav E. Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 2020;(40):189-219. doi: 10.1146/annurev-nutr-120919-094440.
- Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;(72):299-309. doi: 10.1017/S0029665113001286.
- Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, et al. Low Serum Levels of Vitamins A, D, and E Are Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Living in Northern China: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016;(11):e0167689.
- Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018;(13):e0204941. doi: 10.1371/journal.pone.0204941.
- McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;(44):981-8. doi: 10.1002/ppul.21089.
- Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;(63):473-7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602960.
- Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, Ohta J, Tanaka K. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;(40):309-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012.
- Myint PK, Wilson AM, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations and risk of incident respiratory diseases and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2019;(73):1492-500. doi: 10.1038/s41430-019-0393-1.
- Khera D, Singh S, Purohit P, Sharma P, Singh K. Prevalence of Zinc Deficiency and the Effect of Zinc Supplementation on the Prevention of Acute Respiratory Infections. *Turk Thorax J.* 2020;(21):371-6. doi: 10.5152/TurkThoraxJ.2019.19020.
- Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;(19):129-35. doi: 10.1080/14787210.2020.1808462.
- Wang G, Wang Y, Yao L, Gu W, Zhao S, Shen Z, et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;(2022):3997190. doi: 10.1155/2022/3997190.
- Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bio-availability. *Food Function.* 2015;(6):1399-417. doi: 10.1039/c4fo01178c.
- Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2022;36(1):266-78. doi: 10.1002/ptr.7309.
- Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Mol.* 2022;27(8):2494. doi: 10.3390/molecules27082494.
- Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm.* 2021;(18):1-9. doi: 10.1186/s12950-021-00268-6.
- Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Mol.* 2019;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123.
- Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintac D, Majkic T, Bekvalac K, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J Funct Foods.* 2018;(40):68-75. doi: 10.1016/j.jff.2017.10.047.
- Tejada S, Nabavi SM, Capo X, Martorell M, Bibiloni MD, Tur JA, et al. Quercetin Effects on Exercise Induced Oxidative Stress and Inflammation. *Curr. Org. Chem.* 2017;(21):348-56. doi: 10.2174/1385272820666161017122202.
- Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;(11):1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451.
- Saakre M, Mathew D, Ravisankar V. Perspectives on plant flavonoid quercetin-based drugs for novel SARS-CoV-2. *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci.* 2021;10(1):21. doi: 10.1186/s43088-021-00107-w.
- Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, et al. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Front Nutr.* 2024;11:1385591. doi: 10.3389/fnut.2024.1385591.
- Ministry of Health of Ukraine. The confirmation of the Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the main food products and energy [Internet]. 2017. Order No. 1073; 2017 Sep 03. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
- Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013.
- Gibson RS, King JC, Lowe N. A review of dietary zinc recommendations. *Food Nutr Bull.* 2016;(37):443-60. doi: 10.1177/0379572116652252.
- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;(20):3-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006.
- Duncan A, Dean P, Simm M, O'Reilly DS, Kinsella J. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK survey. *J Crit Care.* 2012;(27):102.e1-6. doi: 10.1016/j.jccr.2011.07.083.
- Haase H, Ellinger S, Linseisen J, Neuhauser-Berthold M, Richter M, German Nutrition Society (DGE). Revised D-A-CH-reference values for the intake of zinc. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;(61):126536. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126536.
- Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katsuyama K, Moriyama M. Japan's practical guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020;(21):2941. doi: 10.3390/ijms21082941.
- Haase H, Rink L. Signals from zinc and immune function. *Biofactory.* 2014;(40):27-40. doi: 10.1002/biof.1114.
- Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;(85):837-44. doi: 10.1093/ajcn/85.3.837.
- Prasad AS. Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency. *J Immunol Res.* 2020;(2020):1-12. doi: 10.1155/2020/9207279.
- Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2019;18(2):99-101. doi: 10.1080/14787210.2020.1706483.
- Marik PE. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. *Focus on ascorbic acid.* *Nutr.* 2018;(10):1762.
- Uesato S, Kitagawa Y, Kajima T, Tokuda H, Okuda M, Mou XY, et al. Inhibitory effects of 6-O-acetylated L-ascorbic acids possessing a straight- or branched-acyl chain on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 2001;166(2):143-6. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00444-x.
- Cinatl J, Cinatl J, Weber B, Rabenau H, Gumbel HO, Chenot JF, et al. In vitro inhibition of human cytomegalovirus replication in human foreskin fibroblasts and endothelial cells by ascorbic acid 2-phosphate. *Antiviral Res.* 1995;27(4):405-18. doi: 10.1016/0166-3542(95)00024-g.
- Carr AC. Vitamin C and Immune Function. *Nutr.* 2017;(9):1211.
- Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1550-60. doi: 10.1164/rccm.201010-1755OC.
- Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G, Adegboyega PA, Colasurdo GN, Khan AM, et al. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1361-9. doi: 10.1164/rccm.200603-3190C.
- Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC, Hu ML. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain.* 2009;25(7):562-9. doi: 10.1097/AJP.0b013e318193cf32.
- Vrijnsen R, Everaert L, Boeyé A. Antiviral activity of flavones and potentiation by ascorbate. *J Gen Virol.* 1988;(69):1749-51. doi: 10.1099/0022-1317-69-7-1749.
- Mandal SK, Tare M, Deepa PR. COVID-19 infection and metabolic comorbidities: Mitigating role of nutritional sufficiency and drug – nutraceutical combinations of vitamin D. *Hum Nutr Metabol.* 2023;31(200):179. doi: 10.1016/j.hnm.2022.200179.
- Jolliffe D.A., Griffiths C.J., Martineau A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem. Mol Biol.* 2013;(136):321-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017.
- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(1):81-7. doi: 10.1007/s11882-009-0012-7.
- Chauss D, Freiwald T, McGregor R, Yan B, Wang L, Nova-Lamperti E, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T_H1 cells. *Nat Immunol.* 2022;23(1):62-74. doi: 10.1038/s41590-021-01080-3.
- Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Front Nutr.* 2020;(7):295. doi: 10.3389/fnut.2020.606398.
- Fazylov VKh, Sitnikov IG, Malyshev NA, Silina EV, Shevchenko SB. The influence of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and the prescription of antibacterial drugs for systemic use in patients with ARVI and influenza (results of the international cohort observational study flu-ee). *Therap Arch.* 2016;(11):68-75.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2018). Fifty-second report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 406 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/272452>.