



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
"EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY"
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Клінічна медицина / Clinical medicine
ЕСРВ 2023, 1/2(96): 38–48.

УДК: 616.98:578.834.1]-008.9:(577.161.2+577.164.2)

Вплив вітамінів D та C на перебіг метаболічних процесів при захворюванні на COVID-19

В. О. УТКА, О. Р. ЛЕНЬО, Ю. М. ФЕДЕВИЧ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

E-mail: valentinutka71@gmail.com

Резюме. За статистикою, вірусом SARS-CoV-2 було чи залишається заражено мільйони людей у всьому світі, що викликає в них ураження дихальної, серцево-судинної, видільної систем. Відомо, що вітаміни D та C проявляють імуностимулюючу дію, яка забезпечує захист організму від впливу інфекцій. Низка досліджень показали, що дефіцит вказаних вітамінів підвищує ризик і важкість перебігу захворювання. Це привернуло увагу до впливу вітамінів на людей, заражених вірусом SARS-CoV-2. На сьогодні виявлено участь вітаміну D у виробленні захисних пептидів: β -дефензинів та кателіцидинів, модуляції діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. β -дефензини відповідають за перфорацію капсиду вірусу, а кателіцидини сприяють розширенню судинних стінок, що збільшує надходження макрофагів та їх активацію. Вітамін C пригнічує активність цитокінового шторму, що виникає внаслідок гіперзапалення уражених ділянок організму, а також знижує рівень IL-6 і інгібує *in vivo* вивільнення IL-6 в ендотелії, індуковане ендотеліном-1 (ET-1). У наведеній статті ми розглядаємо поточні дослідження щодо ролі вітамінів D та C у підтримці імунітету на різних рівнях, зокрема при загальних респіраторних інфекціях з акцентом на COVID-19. Ці рівні включають одужання та вироблення антитіл до збудника, профілактику інфекції, полегшення її перебігу, допоміжну терапію, наслідки хвороби. Незважаючи на те, що дослідження впливу кальциферолу та аскорбінової кислоти на перебіг коронавірусу ще тривають, отримані результати вказують на потенційну доцільність їх застосування під час лікування COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, вітамін D, вітамін C, β -дефензин, кателіцидини, цитокіновий шторм, окисний стрес.

Influence of vitamins D and C on metabolic processes in illness with COVID-19

B. O. УТКА, О. Р. ЛЕНЬО, Ю. М. ФЕДЕВИЧ

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: valentinutka71@gmail.com

Abstract. According to statistics, millions of people around the world have been infected with or are currently infected with the SARS-CoV-2 virus, which causes respiratory, cardiovascular, and urinary tract damage. It is known that vitamins D and C have immune-boosting properties that help protect the body against infection. Various studies have shown that a deficiency in these vitamins increases the risk and severity of the disease. This has drawn attention to the impact of vitamins on people infected with the SARS-CoV-2 virus. Vitamin D has been found to play a role in the production of protective peptides: β -defensins and cathelicidins, and modulates the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. β -defensins are responsible for perforating the virus capsid, while cathelicidins promote the dilation of blood vessel walls, which increases the influx of macrophages and their activation. Vitamin C, on the other hand, inhibits the activity of the cytokine storm that occurs as a result of hyperinflammation in affected areas of the body and also reduces the level of IL-6 and inhibits in vivo release of IL-6 in endothelium induced by endothelin-1 (ET-1). In this article, we review current research on the role of vitamins D and C in supporting immunity at various levels, particularly in the context of respiratory infections, with a focus on COVID-19. These levels include recovery and antibody production against the pathogen, infection prevention, easing of disease progression, supportive therapy, and the consequences of the disease. Although studies on the impact of calciferol and ascorbic acid on coronavirus progression are still ongoing, the results obtained indicate the potential usefulness of their use in the treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19, vitamin D, vitamin C, β -defensin, cathelicidins, cytokine storm, oxidative stress.

SARS-CoV-2 (від англ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – одноланцюговий РНК-вмісний вірус, що охопив пандемією увесь світ. Приводячи до ураження дихальної, серцево-судинної, видільної систем, він потребує ефективних методів боротьби та способів лікування наслідків. Відомо, що низка вітамінів має суттєвий метаболічний вплив на перебіг різних біохімічних, імунологічних та фізіологічних процесів в організмі людини. Зокрема, до таких вітамінів відносять вітаміни D та C. Деякі автори розглядають ці вітаміни як важливі чинники, що здійснюють вплив на перебіг вірусних захворювань, зокрема на SARS-CoV-2. У поданій статті ми прослідкуємо вплив цих вітамінів на перебіг захворювання, систематизуємо механізми їхньої регуляції імунних процесів і дійдемо висновків щодо застосування кальциферолу та аскорбінової кислоти під час лікування коронавірусної інфекції.

Методи дослідження. Для написання наукової статті використовували аналіз літературних джерел за досліджуваною науковою проблемою із застосуванням пошукової системи PubMed та низки інших.

Результати дослідження та їх обговорення. Вітамін D може мати екзо- та ендогенне походження. Кальциферол, який ми отримуємо з їжею, є холекальциферолом (вітамін D₃). Окрім важливості для здоров'я кісток достатній запас вітаміну D потрібний для імунної системи. Вітамін D синтезується в шкірі з похідних холестеролу, а саме 7-дигідрокальциферолу,

який під дією сонячних променів або іншого джерела ультрафіолетового випромінювання перетворюється в холекальциферол.

Проте, ендogenous вітаміну D буває недостатньо. До груп ризику щодо дефіциту вітаміну D входять люди похилого віку, люди з підвищеною пігментацією шкіри та люди, які рідко проводять час або можуть перебувати на свіжому повітрі, наприклад, через те, що вони нерухомі, хронічно хворі або потребують догляду.

Низка досліджень, які були проведені щодо рівня вітаміну D в людей, хворих на коронавірус, засвідчили, що в осіб, які були госпіталізовані протягом тривалого часу, рівень кальциферолу був значно нижчим, аніж в осіб з легким перебігом хвороби [1]. Така ж закономірність прослідковується в смертності під час SARS-CoV-2: у летальних випадках кальциферолу в організмі було недостатньо [2]. Одне з досліджень зазначає, що 50% госпіталізованих пацієнтів мали дефіцит вітаміну D [1]. Інше дослідження стверджує, що люди з дефіцитом кальциферолу в 1,77 разів більш чутливі до зараження вірусом [3]. Рівень зараження вірусом на 54% вищий у людей із вмістом вітаміну D у крові менше 20 нг/мл, ніж у людей із вмістом більше 55 нг/мл [4, 5]. Отже, прослідковується закономірність зниженого рівня вітаміну D у людей, хворих на коронавірусну інфекцію.

Наступні функції вітаміну D пов'язані з його взаємодією з імунними клітинами. Макрофаги на своїй поверхні мають ензим 1 α -гидроксилазу, який перетворює 25-гидроксикальциферол на 1,25-дигидроксикальциферол. Оскільки останній має стероїдну природу, він проникає через клітинну стінку макрофагів. Усередині цитоплазми він зв'язується з вітаміном D-рецепторним білком, і транспортується до ядра клітини, стимулюючи синтез спеціальних білків. Представниками цих білків є δ -дефензини та кателіцидини [6]. δ -дефензини відповідають за руйнування фосфоліпідного шару складних вірусів. Реакція супроводжується утворенням отворів у суперкапсиді, що викликає загибель вірусу [7]. Зокрема, посилюється хемотаксис вірусу імунними клітинами організму [6]. Цей механізм працює не лише з вірусами родини Coronaviridae, а й з риновірусами та вірусом грипу.

Інші механізми пов'язані з кателіцидинами (антимікробними пептидами). По-перше, вони мають здатність до протеолізу білків суперкапсиду вірусів, що також призводить до загибелі останнього. По-друге, кателіцидини сприяють якісному виконанню функції макрофагів: вони збільшують проникність стінок кровоносних судин, внаслідок чого більша кількість захисних клітин потрапляє до уражених ділянок тканин тіла. Коли багато макрофагів активуються, вони підсилюють фагоцитоз вірусних частинок. Утворюється фагосома, вміст якої (у цьому випадку – вірусний поліпептид) розщеплюється ферментами лізосом і відбувається представлення частини вірусного пептиду на молекулі МНС-II (головний комплекс гістосумісності). З таким новоутвореним комплексом з'єднується «наївна» (Th0-cell) Т-клітина, яка розпізнає МНС-II за допомогою білка CD-4. Далі можливі два шляхи розвитку подій: позитивний та негативний. У разі позитивного розвитку подій, тобто у випадку, коли в організмі є достатня кількість вітаміну D, Th0-клітиною виробляється IL-4, який сприяє перетворенню «наївної» клітини на Т-хелпер II типу [8]. Останній виробляє інтерлейкін-4 та інтерлейкін-5, які стимулюють перетворення цієї клітини у В-лімфоцит. В-лімфоцит перетворюється на свою активну форму – плазматичну клітину. За наявності достатньої кількості IL-4 та IL-5 плазмоцити утворюють антитіла, які зв'язуватимуться з антигеном – пептидами вірусу SARS-CoV-2. Також Т-хелпери II типу виробляють інтерлейкін-10, який пригнічує запальні процеси [9]. Встановлено, що кальциферол зменшує утворення Th-1 цитокінів, таких як IFN γ , а також пригнічує диференціацію Т-ефекторних клітин, що позначається на зменшеному вивільненні IL-12 [5]. Вітамін D активує макрофаги [10], які починають виділяти цитокіни: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α (фактор некрозу пухлин) та хемокіни. Найбільшу загрозу серед них

становить ІІ-6, який індукує цитокінновий «шторм». Наслідком цитокіннового «шторму» є серцева недостатність, інфаркт міокарда, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність [11, 12]. Печінка ініціює продукцію білків гострої фази, фібриногену, ферритину, С-реактивного білка, який зв'язується з фосфохоліном ендотеліальних клітин і сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок [13]. Як наслідок – тромбози кровоносних судин, посилені запалення. За таких умов спостерігається більша смертність серед людей, які хворіють на серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, гіпертензію [14, 15].

Якщо простежити послідовність процесів, можна зауважити, що низький рівень вітаміну D призводить до зменшення β-дефензинів (погіршення руйнування суперкапсиду вірусу) та кателіцидинів (зменшення активації макрофагів, хемотаксису і припливу захисних клітин до ділянки ураження), розвиваються запальні процеси внаслідок зменшення дії В-лімфоцитів і плазмоцитів та збільшення кількості цитокінів. Також ефект вітаміну D помітний на ренін-ангіотензин-альдостероновій системі: він інгібує ренін, який стимулює утворення ангіотензину ІІ [15]. Ангіотензин ІІ зв'язується з ангіотензиновими рецепторами і посилює звуження судин, а, отже, – збільшує запалення та фіброз, що призводить до порушення структури та функції легень. Цьому перебігу може запобігти ангіотензин-ІІ-перетворюючий фермент, який сприятиме перетворенню ангіотензину ІІ на ангіотензин 1-7. Ангіотензин 1-7 відповідає за розширення судин, зменшує запалення, перешкоджає ураженню легень. Існує гіпотеза, що вітамін D стимулює утворення ангіотензин-ІІ-перетворюючого ферменту [16, 17]. Наступна гіпотеза стосується дії вітаміну D на ендокapіляри. Вважають, що цей вітамін стабілізує мембрани ендотеліоцитів [15]. Нестача активованої форми кальциферолу може бути спричинена дисфункцією печінки чи нирок, які беруть участь у перетворенні вітаміну D в активну форму. Ймовірно, що зменшення кількості вітаміну D у кровотоці спричинене його запасанням у жировій тканині у людей похилого віку [16]. Цікавою особливістю можна вважати знижений рівень кальциферолу в афроамериканців та іспанців через велику кількість меланіну у шкірі: що, ймовірно, інгібує продукцію цього вітаміну [18]. Низьким рівнем вітаміну D в організмі вважається 75 нмоль/л (30 нг/мл). Токсичність спостерігається лише в разі поєднання надмірної продукції ендогенного кальциферолу з гіперкальціємією або в пацієнтів з саркоїдозом [19]. Рекомендована добова доза для дорослих – більше 2 000 міжнародних одиниць, а для дітей – більше 1 000 [20].

У невеликому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, яке проводилося на 40 пацієнтах (16 – експериментальна група, 24 – група плацебо) з безсимптомним або легким перебігом хвороби COVID-19 із середнім рівнем 25-ОН D₃ 8,8 нг/мл в експериментальній групі та 9,54 нг/мл у контрольній групі, пацієнти в експериментальній групі отримували 60 000 ОД холекальциферолу щодня протягом семи днів. Середній вік пацієнтів становив 48,7 років. Основною кінцевою точкою була частина пацієнтів із негативним результатом тесту на SARS-CoV-2 до 21 дня та змінами рівнів маркерів запалення. Рівні 25-ОН D₃ у крові були значно вищими в експериментальній групі порівняно з контролем; 10 (62%) із 16 пацієнтів в експериментальній групі проти 5 (21%) пацієнтів у контрольній групі мали негативні тести РНК на інфекцію SARS-CoV-2 ($p < 0,01$). Тривалість РНК-негативності була подібною в обох групах. Під час дослідження не спостерігалось жодних побічних ефектів, включаючи гіперкальціємію, та ускладнень, спричинених надлишком вітаміну D (Rastogi, Bhansali та ін. 2022).

Вітамін С є важливим екзогенним вітаміном, антиоксидантом, здійснює позитивний вплив на імунну систему організму людини. Літературні дані пов'язують вітамін С з антиоксидантною, протизапальною, антикоагулянтною та імуномодуючою діями [21]. Вітамін С є водорозчинним

вітаміном, який, як зазначалося, впливає на покращення стану пацієнтів із важкими захворюваннями автоімунного та інфекційного походження, враховуючи онкологічні захворювання і ВІЛ/СНІД [21]. Як антиоксидант він може зменшувати запалення та утримує рідину в ендотелії, підтримуючи клітинний імунітет на достатньому рівні [22]. За даними багатьох досліджень, пацієнти з пневмонією та сепсисом мали недостатню забезпеченість організму аскорбіною кислотою та високу схильність до окиснювального стресу [22]. Низка досліджень підтверджують висновок, що висока доза вітаміну сприяє зміцненню імунної системи [23]. Було проведено численні дослідження, щоб визначити вплив високих доз вітаміну С на смертність пацієнтів з COVID-19 [24–26]. Хоча деякі дослідження не виявили кореляції між споживанням вітаміну та смертністю, інші встановили, що цей вітамін корисний для зниження рівня смертності від COVID-19 [27].

Значна кількість важких форм COVID-19 супроводжуються гострим респіраторним дистрес-синдромом, гострими проблемами із серцево-судинною системою, синдромом поліорганної дисфункції, септичним шоком. В основі перелічених ускладнень лежать саме запальні процеси, які можуть бути спровокованими активними формами кисню (АФК). У процесі метаболізму в нормі клітина продукує АФК, і вони відіграють вирішальну роль в активації сигнальних шляхів у клітинах живих організмів, які змінюють внутрішньо- та позаклітинний метаболізм. Більша частина з них виробляється в клітинах через мітохондріальний дихальний ланцюг [28, 29]. Під час ендегенних метаболічних реакцій аеробні клітини генерують АФК (супероксид-аніон, пероксид водню, гідроксильний радикал та органічні пероксиди) як звичайні продукти кисневого метаболізму. У запальній відповіді лейкоцити та мастоцити присутні в місцях ушкодження, які спрямовуються до «дихального вибуху» внаслідок посиленого поглинання кисню і, отже, посилюють продукцію та вивільнення АФК у пошкодженій ділянці [30, 31]. Проте, клітини імунної системи (Т-хелпери та макрофаги) генерують і більш розчинні медіатори запалення, такі як цитокіни, арахідонова кислота та хемокіни, які діють через активні запальні клітини в зоні інфекції та вивільняють більш реактивні види АФК [32]. Ці важливі маркери можуть стимулювати каскади трансдукції сигналу на додаток до змін факторів транскрипції, таких як ядерний фактор каппа В (NF- κ B), перетворювач сигналу та активатор транскрипції 3, білок-активатор-1, пов'язаний з NF-E2 фактор-2, ядерний фактор активованих Т-клітин та індукований гіпоксією фактор-1 α (HIF1 - α), які опосередковують життєво важливі клітинні стрес реакції. Ініціація активації циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), індукція синтази оксиду азоту (iNOS) і висока експресія запальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкін-1 β (IL-1 β), IL-6 та хемокіни (рецептор хемокіну CXCR4), на додаток до змін в експресії специфічних мРНК, також показали свою роль у запаленні, викликаному окиснювальним стресом [31, 32]. Це запальне/окиснювальне середовище запускає стаціонарний патологічний стан, який може завдати шкоди здоровим клітинам строми та сусіднім епітеліальним клітинам, що призводить до важкого перебігу хвороби. У нормі в організмі існує баланс між утворенням активних форм кисню/вільними радикалами та ендегенними антиоксидантними механізмами захисту. Однак якщо така рівновага порушується, то це може призвести до окиснювального стресу та розвитку пов'язаного з ним ушкодження. Стан окиснювального стресу може спричинити пошкодження всіх життєво важливих клітинних компонентів, таких як ДНК, білки та мембранні ліпіди, що може призвести до можливої загибелі клітини. Так званий «окисний стрес» найчастіше виникає при запальних процесах та виконує впливову функцію у пошкодженнях легень, які можуть бути пов'язані з захворюванням SARS-CoV-2.

Активним формам кисню (АФК) та окисному стресу протистоїть антиоксидантна система [24]. Використання аскорбінової кислоти як лікувального

засобу впливає на всі досліджувані прозапальні цитокіни [35]. Споживання аскорбінової кислоти або антиоксидантних добавок, ймовірно, впливає на такі біохімічні маркери, як тригліцериди, та види ліпопротеїнів різної щільності [36]. Велика кількість активних форм кисню є причиною порушення біологічних процесів; ці наслідки усуваються дією антиоксидантної системи, як було зазначено раніше [37]; усі ці висновки були пов'язані з дозозалежною про/антиоксидантною дією вітаміну С. Саме вітамін С захищає ліпіди від окисного пошкодження, захоплюючи вільні радикали до того, як вони досягають мембран. Важка інфекція SARS-CoV-2 призводить до пошкодження та дисфункції ендотелію, що, як наслідок, підвищує ризик розвитку поширеного мікро- й макросудинного тромбозу та поліорганної недостатності [38]. Оскільки вітамін С має здатність захищати структурну цілісність ендотелію, він може зменшити ризик розвитку цього ускладнення, якщо використовувати його на ранніх стадіях лікування COVID-19. Він може допомагати відновити функції ендотелію, затримуючи рідину, таким чином зберігаючи цілісність клітин і запобігаючи пошкодженню та запаленням, спричиненим АФК, що сприятиме швидшому перебігу хвороби та меншим наслідкам для здоров'я.

Гострий респіраторний дистрес-синдром, гострі проблеми із серцево-судинною системою, синдром поліорганної дисфункції, а також септичний шок є можливими наслідками в більш важких випадках COVID-19 [39]. Вважається, що ці проблеми викликає цитокіновий «шторм», під час якого реплікація вірусу викликає масове вивільнення цитокінів та інших стимулів, пов'язаних з імунною системою, що призводить до гіперзапалення [25, 26, 40]. Окиснювальний стрес є сильним стимулом для збільшення рівня цитокінів у плазмі, спричинених напруженням вдихом і резистивним диханням, що спостерігаються при запальних процесах у легенях [29]. Найпоширенішим цитокіном, рівень якого підвищується у пацієнтів із важким перебігом COVID-19, був IL-6 [25]. У дослідженнях, проведених низкою авторів, зазначено, що потреба в штучній вентиляції легень пов'язана з підвищеним рівнем IL-6 і що помірно підвищені рівні IL-6 є достатніми для ідентифікації осіб із COVID-19 із високим ризиком дихальної недостатності [41]. З іншого боку, раніше проведені дослідження засвідчили, що важка форма COVID-19 має більший ступінь проліферації Т-клітин, активації та цитотоксичності на пізніх стадіях захворювання [42]. Як наслідок, у важкохворих пацієнтів із COVID-19 гальмування цитокінового «шторму» і атак імунної системи (гіперзапалення) може бути відповідною стратегією лікування. Було припущено, що вітамін С також може захистити від цитокінової атаки під час інфекцій SARS-CoV-2 [25, 26, 43–45]. Вітамін С відомий як добрий відновник у цитозолі та позаклітинній рідині, який може безпосередньо поглинати супероксид аніон, гідроксильні радикали та синглетний кисень. Їхнє утворення можна пояснити реакцією Фентона – це реакція пероксиду водню з іонами заліза, що використовується для руйнування багатьох органічних речовин [46]. Аскорбінова кислота здатна взаємодіяти з радикалом токоферолу для регенерації відновленого антиоксиданту. Рівень TNF- α та інших прозапальних цитокінів знижуються за допомогою вітаміну С, тоді як рівень протизапальних цитокінів, зокрема IL-10, підвищується [43].

Завдяки здатності вітаміну С модулювати різні імунні реакції, вітамін С було ідентифіковано як потенційний засіб лікування COVID-19. Включення до схеми лікування вітаміну С знижує у людей рівень IL-6 та інгібує *in vivo* вивільнення IL-6 в ендотелії, індуковане ендотеліном-1 (ET-1) [27]. ET-1 є потужним вазоконстрикторним пептидом, який також пов'язують із пневмонією та іншими захворюваннями легень. Його механізм дії полягає у відновленні потенціалу мітохондріальної мембрани через поглинання вільних радикалів та блокування експресії генів прозапальних цитокінів. Незважаючи на обмежену кількість даних, застосування вітаміну С

призвело до помітно іншої модуляції експресії генів під впливом запального стимулу та синтезу протизапального цитокіну IL-10. Також було проведено альтернативне дослідження, яке засвідчує, що додавання високої дози (24 г на день протягом 7 днів) внутрішньовенно вітаміну С до стандартного лікування важкої форми COVID-19 не вплинуло на кількість днів госпіталізації без штучної вентиляції легень [26]. Відсутність даних щодо моніторингу концентрації аскорбінової кислоти в сироватці крові та оцінки вірусного навантаження призвела до незрозумілості того, чи має вітамін С пряму противірусну дію проти SARS-CoV-2 [47]. У 2021 році було проведено рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали ефекти вітаміну С з плацебо, щоб визначити, чи введення вітаміну було ефективним проти важкої форми COVID-19 [47]. Аскорбінова кислота не виявила достатнього ефекту у зниженні внутрішньо-лікарняної смертності та покращенні кількості днів без інвазивної ШВЛ протягом 28 днів [47]. Численні дослідження показують важливість вітаміну С серед важкохворих пацієнтів, але з акцентом на пацієнтів з дефіцитом вітаміну С. Дефіцит вітаміну С може призвести до підвищеного ризику сепсису, наприклад, під час пневмонії.

Включення аскорбінової кислоти до загального лікування ставиться під сумнів також через низьку вибірку позитивних змін, зокрема більшість змін були здебільшого обумовлені загальним дефіцитом цього вітаміну у хворих [48]. Деякі автори виявили зниження смертності [49], тоді як інші дослідники не спостерігали різниці в смертності порівняно з пацієнтами в контрольній групі [47, 50, 51]. Суперечливі дослідження з вітаміном С також продемонстрували неспроможність поліпшити механічну вентиляцію легень у пацієнтів з COVID-19 [50, 52] і не виявили суттєвого зменшення тривалості симптомів [53]. Тому потрібні подальші дослідження для підтвердження цих спостережень, оскільки обмежені докази, засновані на невеликій вибірці, не дають змоги дійти остаточних висновків.

Отже, вітаміни D і С мають помітний вплив на імунну та антиоксидантну системи організму людини за перебігу COVID-19.

Вплив вітаміну D полягає у продукції захисних пептидів, регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. За його відсутності в організмі звужуються судини, що призводить до фіброзу та розвитку запальних процесів, зокрема в легенях. Вітамін D сприяє розширенню судин за рахунок утворення ангіотензинів 1-7, які розширюють судини. В-дефензини та кателіцидини відповідають за знешкодження вірусу. В-дефензини знищують вірус шляхом перфорації його суперкапсиду, а кателіцидини розширюють судини та стимулюють функцію макрофагів: вони починають виділяти цитокіни IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Останні визначають тип імунної відповіді організму та її прояви. Достатній вміст вітаміну D в організмі приводить до загального переходу від прозапальної до більш толерогенної імунної відповіді [6]. Відомі поєднання вітаміну D з вітамінами групи В, С та Е, омега-3 жирними кислотами та Цинком.

Що стосується вітаміну С, то можна стверджувати, що він, залежно від дози, є ефективним антиоксидантом із противірусною дією, а, отже, – перспективним вибором для боротьби з інфекцією SARS-CoV-2. Вітамін С відомий своїми імуномодуючими властивостями, які можуть бути корисними для зміцнення імунної системи та поліпшення реакції на інфекцію COVID-19 [20]. Застосування вітаміну С для лікування та профілактики COVID-19 може включати пероральне вживання низької дози (1–2 г/день) як профілактичного заходу [54], внутрішньовенне введення вітаміну С пацієнтам у критичному стані (до 1,5 г/кг зі швидкістю інфузії до 1 г/хв) [25] та дослідження комбінованої дії з іншими противірусними препаратами. Доступні дослідження щодо введення внутрішньовенно дуже великих доз вітаміну С (до 100 г) пацієнтам із різними захворюваннями (включно з SARS-CoV-19), які не викликали побічних ефектів або значних фізіологіч-

них/біохімічних змін, і тому є безпечним для застосування у терапевтичній меті та додавання у протокол лікування [55]. Підтримку імунітету за допомогою мікроелементів можна забезпечити на різних етапах спектра захворювання, від профілактики інфекції до додаткової терапії легких і важких захворювань та їх довгострокових наслідків, а також підтримки під час імунізації. Застосування полівітамінних комплексів з вітаміном С при COVID-19 є одним із багатьох підходів, які вивчаються у контексті профілактики та лікування хвороби. Деякі дослідження вказують на переваги комплексних препаратів порівняно з моновітамінами, завдяки їхній синергічній дії. Наприклад, поєднання кварцетину, цинку та вітаміну С в одному препараті приводить до мультифункціонального впливу, спрямованого на пригнічення реплікації вірусу, інгібування цитокінового шторму та антиоксидантну дію [56]. Така синергія вітамінів допомагає досягти бажаних результатів швидше, оскільки їхня взаємодія підсилює дію одне одного [57].

Конвергентний вплив вітамінів С і D спрямований на різні структури організму. Наприклад, на шкіру та слизові оболонки (аскорбінова кислота стимулює синтез колагену, а холекальциферол – проліферацію кератиноцитів), макрофаги та мікрофаги (вітамін С запобігає утворенню АФК, посилює хемотаксис та фагоцитоз, а вітамін D активує продукцію антимікробних протеїнів), В-лімфоцити та Т-лімфоцити (за рахунок регуляції активації та проліферації, продукції цитокінів) [6].

Слід зазначити, що існує суттєве збігання факторів ризику дефіциту вітамінів С і D [58, 59] і факторів важкого перебігу захворюваності та смертності від COVID-19. Отже, відновлення оптимального статусу вітамінів С і D в людей з факторами ризику COVID-19 і дефіциту вітамінів може допомогти зменшити не лише ризик інфікування, але й важкість ускладнень.

Враховуючи проведений аналіз даних, підсумуємо: щоб підтвердити ефективність дії вітамінів D та С при лікуванні COVID-19, потрібні комплексні додаткові дослідження, що включали б пошук нових метаболічних ланок, на які можуть здійснювати вплив вказані вітаміни. Тому, враховуючи фармакологічні характеристики вітамінів D і С та їх безпечний профіль у високих дозах, потреба їх внесення до протоколу лікування хоча б легких форм перебігу захворювання цієї патології є актуальною. Зауважимо, що важливою умовою застосування досліджуваних вітамінів є обов'язкове визначення забезпеченості цими вітамінами конкретних пацієнтів на початковому етапі лікування. Очевидно, що наведена робота є підтвердженням концепції, яка заохочує до подальших досліджень, а не обґрунтовує рекомендації щодо змін на практиці.

ПОСИЛАННЯ

1. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. Switzerland; 2020;12(9). DOI: 10.3390/nu12092757
2. D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C, Raimondi S, Chiocca S, Miccolo C, et al. Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. United States; 2022;17(7):e0268396. DOI: 10.1371/journal.pone.0268396
3. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw open*. United States; 2020;3(9):e2019722. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
4. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. United States; 2020;15(9):e0239252. DOI: 10.1371/journal.pone.0239252
5. Saxena P, Nigam K, Mukherjee S, Chadha S, Sanyal S. Relation of vitamin D to COVID-19. *J Virol Methods*. Netherlands; 2022;301:114418. DOI: 10.1016/j.jviromet.2021.114418
6. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, Newball CF, Sota Latino ER. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. *Vitam Miner*. 2017;06(03). DOI: 10.4172/2376-1318.1000167
7. Encyclopedia TF, Free T. Cite This Page. 2023;11–3.
8. Miner KT, Croft M. Generation, Persistence, and Modulation of Th0 E ector Cells: Role of Autocrine IL-4 and IFN-. 2017;1–9.

9. Bizuti MR, Starck É, da Silva Fagundes KK, Puhle JG, Lima LM, de Oliveira NR, et al. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. *Mol Cell Biochem. Netherlands*; 2022;477(6):1725-37. DOI: 10.1007/s11010-022-04402-7
10. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Helper T Cells and Lymphocyte Activation. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/>
11. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res. Germany*; 2020;32(10):2141-58. DOI: 10.1007/s40520-020-01677-y
12. Ristic-Medic D, Petrovic S, Arsic A, Vucic V. Liver disease and COVID-19: The link with oxidative stress, antioxidants and nutrition. *World J Gastroenterol. United States*; 2021;27(34):5682-99. DOI: 10.3748/wjg.v27.i34.5682
13. Luan Y-Y, Yin C-H, Yao Y-M. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol. Switzerland*; 2021;12:720363. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720363
14. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clinical Hypertension*; 2018;1–9.
15. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
16. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res. Germany*; 2020;32(7):1195-8. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8
17. Alberca GGF, Alberca RW. Role of vitamin D deficiency and comorbidities in COVID-19. *World J Virol. United States*; 2022;11(1):85-9. DOI: 10.5501/wjv.v11.i1.85
18. Gutiérrez OM, Faruelli WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. England*; 2011;22(6):1745-53. DOI: 10.1007/s00198-010-1383-2
19. Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients. Switzerland*; 2020;12(2). DOI: 10.3390/nu12020575
20. Progress M, Holick MF. Vitamin D Deficiency. 2007;266-81.
21. Daei Sorkhabi A, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Entezari-Maleki T, Rashedi J, Bannazadeh Baghi H. Vitamin supplementation as a potential adjunctive therapeutic approach for COVID-19: biological and clinical plausibility. *J Basic Clin Physiol Pharmacol. Germany*; 2021;33(1):55-77. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0111
22. Shahbaz U. Chitin, Characteristic, Sources, and Biomedical Application. *Curr Pharm Biotechnol. Netherlands*; 2020;21(14):1433-43. DOI: 10.2174/1389201021666200605104939
23. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. DOI: 10.1186/s40001-021-00490-1
24. Shahin MA, Khalil WA, Saadeldin IM, Swelum AA, El-Harairy MA. Effects of vitamin C, vitamin E, selenium, zinc, or their nanoparticles on camel epididymal spermatozoa stored at 4 °C. *Trop Anim Health Prod. United States*; 2021;53(1):86. DOI: 10.1007/s11250-020-02521-1
25. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition. United States*; 2020;79-80:110948. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110948
26. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open. England*; 2020;10(7):e039519. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039519
27. Poynton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab. United States*; 2009;20(7):332-40. DOI: 10.1016/j.tem.2009.04.001
28. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med. United States*; 2010;49(11):1603-16. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006
29. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature. England*; 2002;420(6917):860-7. DOI: 10.1038/nature01322
30. Reid MB. Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol. United States*; 2001;90(2):724-31. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.2.724
31. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer. England*; 2003;3(4):276-85. DOI: 10.1038/nrc1046
32. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin. United States*; 2007;45(2):27-37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
33. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J cancer. United States*; 2007;121(11):2381-6. DOI: 10.1002/ijc.23192

34. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J cancer*. United States; 2007;121(11):2373-80. DOI: 10.1002/ijc.23173
35. Xiong-Pei Liang, Yi Li, Yin-Mei Hou, Hong Qiu Q-CZ. Effect of dietary vitamin C on the growth performance, antioxidant ability and innate immunity of juvenile yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco* Richardson). Disponible: <https://doi.org/10.1111/are.12869>
36. Bagheri Hosseinabadi M, Khanjani N, Norouzi P, Faghihi-Zarandi A, Darban-Sarokhalil D, Khoramrooz SS, et al. The Effects of Antioxidant Vitamins on Proinflammatory Cytokines and Some Biochemical Parameters of Power Plant Workers: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Bioelectromagnetics*. United States; 2021;42(1):18-26. DOI: 10.1002/bem.22294
37. Yadav SS, Kumar R, Khare P, Tripathi M. Oxidative Stress Biomarkers in the Freshwater Fish, *Heteropneustes fossilis* (Bloch) Exposed to Sodium Fluoride: Antioxidant Defense and Role of Ascorbic Acid. *Toxicol Int*. India; 2015;22(1):71-6. DOI: 10.4103/0971-6580.172261
38. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. England; 2020;24(1):353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7
39. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. Switzerland; 2020;12(6). DOI: 10.3390/nu12061562
40. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. United States; 2020;146(1):128-136.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
41. Kang CK, Han G-C, Kim M, Kim G, Shin HM, Song K-H, et al. Aberrant hyperactivation of cytotoxic T-cell as a potential determinant of COVID-19 severity. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. Canada; 2020;97:313-21. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.106
42. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. Ireland; 2021;143:1-9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003
43. Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients*. Switzerland; 2021;13(4). DOI: 10.3390/nu13041172
44. Yaseen MO, Jamshaid H, Saif A, Hussain T. Immunomodulatory role and potential utility of various nutrients and dietary components in SARS-CoV-2 infection. *Int J Vitam Nutr Res Int Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. Switzerland; 2022;92(1):35-48. DOI: 10.1024/0300-9831/a000715
45. Canali R, Natarelli L, Leoni G, Azzini E, Comitato R, Sancak O, et al. Vitamin C supplementation modulates gene expression in peripheral blood mononuclear cells specifically upon an inflammatory stimulus: a pilot study in healthy subjects. *Genes Nutr*. Germany; 2014;9(3):390. DOI: 10.1007/s12263-014-0390-x
46. Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. The Fenton reagents. *Free Radic Biol Med*. Pergamon; 1993;15(4):435-45. DOI: 10.1016/0891-5849(93)90043-T
47. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. Germany; 2021;11(1):5. DOI: 10.1186/s13613-020-00792-3
48. Carr AC, Rowe S. Factors Affecting Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Global Health Perspective. *Nutrients*. Switzerland; 2020;12(7). DOI: 10.3390/nu12071963
49. Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Ma X, Guo Y, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging (Albany NY)*. United States; 2021;13(5):7020-34. DOI: 10.18632/aging.202557
50. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. United States; 2020;12(11):e11779. DOI: 10.7759/cureus.11779
51. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Saleh K Bin, Badreldin HA, Al Harthi A, Alenazi M, et al. Author Correction: Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study. Vol. 11, *Scientific reports* England; 2021. p. 19433.
52. Yildirim F, Karaman I, Şimşek M. Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Vol. 159, *Medicina clinica Spain*; 2022. p. e25-6.
53. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. United States; 2021;4(2):e210369. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369
54. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. Spain; 2020;67(5):245-52. DOI: 10.1016/j.redar.2020.03.004
55. Honore PM, Blackman S, Bousbiat I, Perriens E, Attou R. Up to 100 g of Intravenous Vitamin C Appears to be Safe and Elicits No Adverse Effects but Needs Further Evaluation in High-Risk Groups. *Clin Pharmacokinet*. Switzerland; 2022;61(9):1199-202. DOI: 10.1007/s40262-022-01156-9
56. Sahib HB, Kathum OA, Alanee RS, Jawad RAM, Al-Shammari AM. The Anti-Cytokine Storm Activity of Quercetin Zinc and Vitamin C Complex. *Adv Virol*. United States; 2022;2022:1575605. DOI: 10.1155/2022/1575605

57. Refat MS, Hamza RZ, Adam AMA, Saad HA, Gobouri AA, Al-Harbi FS, et al. Quercetin/ Zinc complex and stem cells: A new drug therapy to ameliorate glycometabolic control and pulmonary dysfunction in diabetes mellitus: Structural characterization and genetic studies. PLoS One. United States; 2021;16(3):e0246265. DOI: 10.1371/journal.pone.0246265
58. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. Springer US; 2020;74(11):1498-513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y
59. Carr AC, Rowe S. Factors affecting vitamin C status and prevalence of deficiency: A global health perspective. Nutrients. 2020;12(7):1-19. DOI: 10.3390/nu12071963

Стаття надійшла до редколегії 25.04.2023