

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Т.И.Оконенко, Г.А.Антропова, Е.С.Егорова

CONTENT OF SOME VITAMINS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

T.I.Okonenko, G.A.Antropova, E.S.Egorova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Витамины С и А имеют иммуностимулирующий эффект, а их дефицит приводит к повышенному риску развития вирусных инфекций. Применение витаминов может снизить риск и тяжесть течения вирусных инфекций, что и показали проведенные ранее исследования. Полученные данные обусловили интерес к изучению эффективности этих витаминов у людей с новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекцией. Цель статьи — оценить содержание витаминов А, С, состояние перекисного окисления в сыворотке крови больных с постковидным синдромом. Случайным образом были отобраны 30 больных в возрасте от 43 до 63 лет. Для дальнейшего анализа были сформированы 2 группы: 1-я группа — 12 человек, переболевших новой коронавирусной инфекцией. 2-я группа — 18 больных, не болевших COVID-19, но предъявляющих жалобы на бессонницу, тревожность, снижение работоспособности, вялость. Оценивались результаты анализов крови. Измеряли сывороточные уровни витаминов А, С и малонового диальдегида. В образцах мочи определяли содержание витамина С. Выявлено, что у пациентов с постковидным синдромом наблюдаются существенные изменения показателей уровней витамина А и С, которые запускают процессы, приводящие к окислительному стрессу.

Ключевые слова: COVID-19, витамин А, витамин С, постковидный синдром

Для цитирования: Оконенко Т.И., Антропова Г.А., Егорова Е.С. Содержание некоторых витаминов у больных с постковидным синдромом // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.80-84. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).80-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).80-84)

Vitamins C and A have an immunostimulating effect, and their deficiency leads to an increased risk of developing viral infections. Numerous studies have indicated that the administration of vitamins can decrease the risk and severity of viral infections. The data obtained have stimulated an interest in the efficacy of these vitamins in people with a new coronavirus (SARS-CoV-2) infection. The article aims to evaluate the content of vitamins A, C, as well as peroxidation activity in the blood serum of patients with post-COVID syndrome. For the analysis, 30 patients aged 43 to 63 years were randomly selected, and 2 groups were formed. Group 1 included 12 patients with post-COVID syndrome, who have had a severe disease requiring hospitalization. Group 2 included 18 patients who did not have the new coronavirus infection but complained of physical and mental fatigue, muscle weakness. The serum levels of vitamin A, C and malondialdehyde were measured. Vitamin C content was determined in urine samples. It has been found that patients with post-COVID syndrome demonstrate significant changes in vitamin A and C levels, which trigger the processes that result in oxidative stress.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin C, vitamin A, post-covid syndrome

For citation: Okonenko T.I., Antropova G.A., Egorova E.S. Content of some vitamins in patients with post-COVID syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.80-84. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).80-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).80-84)

Во всем мире проводятся исследования патогенеза и клинического течения новой коронавирусной болезни (COVID-19). Одновременно тестируются различные варианты диетотерапии и альтернативные поддерживающие методы лечения. Вся эта работа направлена на снижение смертности, тяжести течения заболевания и выраженности постковидного синдрома. В патогенезе заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, одним из ведущих механизмов является дисфункция иммунной системы с развитием провоспалительного ответа в организме больного после синтеза и высвобождения некоторых вирусных антигенов, что приводит к высвобождению цитокинов. Ингибирование или нарушение регуляции защитных реакций иммунной системы против SARS-CoV-2, а также индукция неэффективной активности различных типов иммунных клеток препятствуют успешному контролю этого вируса и могут приводить к летальному исходу.

Доказано, что дефицит микронутриентов, таких как микроэлементы и витамины, может ослабить противовирусную защиту хозяина и способствовать персистенции некоторых инфекций, опосредованных вирусами. Например, исследования, проведенные у пациентов с хроническими вирусными инфекциями, такими как ВИЧ, показали следующее: а) сывороточные концентрации витаминов А, Е, D и С у больных были снижены [1], б) дефицит витаминов А, D, Е и С связан с более высокими уровнями репликации вируса, а также с более высокими титрами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), или с тяжестью заболевания в некоторых исследованиях, проведенных при различных вирус-ассоциированных заболеваниях [1,2].

Далее мы рассмотрим потенциальную противовирусную активность и возможные вирусные мишени витаминов А, D, Е и С.

У жителей Северо-Западного федерального округа (СЗФО), в состав которого входит Новгородская область, и значительной части РФ отмечен дефицит витамина D, магния и железа [3,4].

Витамин D известен как модулятор иммунных реакций, поэтому понятен интерес исследователей к изучению возможности витамина D улучшать или предотвращать пагубные иммунные реакции при коронавирусной болезни (COVID-19). Вирус SARS-CoV-2 снижает экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) в тканях. Это ведет к накоплению ангиотензина-II и ослаблению протективных (противовоспалительного, антиатерогенного) эффектов ангиотензина I, что способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Было обнаружено, что витамин D ослабляет эффекты этих взаимодействий между SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Возможно, этим объясняется наличие корреляции между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и тяжестью течения симптомов заболевания COVID-19 [5].

Витамин A (ретинол) — его предшественниками считаются каротиноиды, (например, бета-каротин). Согласно имеющимся данным, витамин A и его метаболиты способны регулировать как врожденное, так и адаптивное звено иммунного ответа, повышая секрецию интерлейкина-2 (ИЛ-2), а также показано, что ретинол участвует в противовирусной защите организма, активируя интерферон IFN [6].

Добавление этого микроэлемента в схемы лечения снижает заболеваемость и смертность таких заболеваний, как ВИЧ, малярия, корь, корь-ассоциированная пневмония и диарея [7].

Витамин E является жирорастворимым веществом с антиоксидантными свойствами и обнаруживается в повышенных количествах в иммунных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), В-клетки и Т-клетки. Витамин E улавливает пероксильные радикалы, разрывая цепную реакцию перекисного окисления липидов в клеточных мембранах и липопротеинах. Существуют данные о том, что уровень витамина E ниже у пациентов в критическом состоянии с ОРДС, который является одним из наиболее важных побочных эффектов COVID-19 [8].

Витамин C играет важную роль в повышении иммунной функции из-за его антиоксидантных свойств и воздействия на различные клетки иммунной системы. Аскорбиновая кислота способствует увеличению синтеза противовирусных цитокинов, ослаблению чрезмерных воспалительных реакций в организме и гиперактивации иммунных клеток [9]. Витамин C используется организмом во время вирусных инфекций, о чем свидетельствуют более низкие концентрации в лейкоцитах и более низкие концентрации витамина C в моче [10].

Moreira A. et al. (2007) показали снижение риска развития респираторных инфекций у спортсменов на фоне ежедневного приема витамина C, однако добавление другого антиоксиданта (витамина E) не привело к усилению защитных свойств витаминов [11].

Цель исследования — изучить литературные данные о возможности применения витаминов у больных COVID-19 и определить содержание некоторых витаминов в моче и сыворотке больных с постковидным синдромом.

Материалы и методы

Проведен поиск исследований, описывающих возможную эффективность витаминов A, D, E и C в улучшении состояния больных с COVID-19.

Случайным образом отобраны 30 человек, находящихся на амбулаторном лечении в одной из поликлиник Великого Новгорода. Средний возраст $53,1 \pm 9,9$. Женщин — 65,1%, мужчин — 34,9%. Из них для дальнейшего анализа сформированы 2 группы: 1-я группа — 12 человек, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Эти больные перенесли заболевание в тяжелой форме, находились на стационарном лечении и в настоящее время наблюдаются амбулаторно с постковидным синдромом. 2-я группа — больные, не перенесшие COVID-19, но предъявляющие жалобы на бессонницу, тревожность, снижение работоспособности, вялость. Исследования проводили в зимнее время. Все исследуемые дополнительно не принимали витаминно-минеральные комплексы и пищевые добавки.

У всех больных определяли уровень витаминов A и C в сыворотке крови, а также содержание малонового диальдегида. У пациентов первой группы забор крови проводили через 3 недели после выписки из стационара. Содержание витамина A и каротина в сыворотке венозной крови проверяли спектрофотометрически по методу Бессей в модификации Л.А.Анисимовой [12].

Аскорбиновую кислоту в сыворотке и в моче определяли по методу Тильманса [12]. Миллиграмм-часовое выделение витамина C устанавливалось титрометрически (метод Тильманса).

Интенсивность перекисного окисления липидов исследовали по накоплению продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот — малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Содержание МДА в составе фракции ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой [13].

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета Statistica for Windows 6.0. Все данные представлены в виде средних значений с указанием стандартного отклонения в формате $M \pm m$. Достоверность различий средних величин оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Постковидный синдром у больных после выписки из стационара встречается достаточно часто и достигает 80%. Больные предъявляют жалобы в основном на утомляемость, слабость, сонливость, нарушение концентрации внимания, причем данные симптомы сохраняются более чем у 50% перенесших даже через полгода после выписки из стационара

Таблица 1

Содержание витамина А в сыворотке крови, витамина С в сыворотке крови и моче у больных исследуемых групп

Содержание некоторых витаминов в организме	<i>n</i>	Пациенты, перенёвшие COVID-19	<i>n</i>	Пациенты, не болевшие COVID-19	<i>P</i>
Витамин А в сыворотке крови, мкг/мл	12	0,292±0,037	18	0,357±0,023	<0,2
Витамин С в сыворотке крови, мг/мл	12	0,004 ± 0,001	18	0,007±0,001	<0,001
Витамин С в моче, мг/час	10	0,52±0,07	17	0,70±0,04	<0,05

[14]. Все больные первой группы обращались к врачам с вышеперечисленными жалобами.

У пациентов, перенесших COVID-19, уровень витамина А имел тенденцию к снижению, но достоверной разницы между его содержанием в сыворотке больных обеих групп не отмечено (табл. 1).

Предлагается назначать витамин А в комплексе с витаминами D, B, C, омега-3 жирные кислоты, селеном и цинком пациентам с COVID-19 [15]. Между тем, несмотря на активное изучение роли витамина А в организме человека, на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства влияния супрафизиологических доз витамина А на улучшение состояния пациентов с COVID-19 [16].

Дефицит витамина С, по-видимому, распространен среди пациентов с COVID-19 [17], что подтвердили наши данные. Уровень витамина С в сыворотке больных первой группы достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 1).

Экскреция с мочой витамина С у больных с постковидным синдромом достоверно снижена (табл. 1), что подтверждает наличие дефицита витамина С в организме.

Введение витамина С увеличивает выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа, модулирования выработки цитокинов, усиления дифференцировки и пролиферации Т- и В-лимфоцитов, повышения уровня антител и защиты от негативного воздействия активных форм кислорода [9,10].

Образование микротромбов, коагулопатия типичны для COVID-19, но и эти симптомы могут быть ослаблены ранним введением витамина С, что приводит к ингибированию экспрессии Р-селектина на поверхности эндотелия и адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам [18]. Внутривенное введение раствора аскорбиновой кислоты снижает уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 [19].

Показано, что длительная инфузия (семь месяцев) высокими дозами витамина С, гидрокортизона и тиамина значительно снизила госпитальную смертность пациентов с сепсисом и септическим шоком. У этих больных также удалось избежать прогрессирующей полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом [20]. Как известно, COVID-19 может перерасти в острый респираторный дистресс-синдром, вторич-

ную инфекцию и сепсис. Однако РКИ 167 пациентов, известное как CITRUS ALL, не показало пользы от 96-часовой инфузии витамина С для лечения ОРДС [21].

Спустя 3 недели после выписки из стационара уровень МДА в сыворотке крови больных, перенесших COVID-19, был достоверно выше, чем во второй группе (табл. 2). Оксидативный стресс обусловлен обильной генерацией активных форм кислорода, связанной со сниженной способностью эндогенных систем организма противодействовать им. Активация прооксидантных путей и повышение уровня воспалительных цитокинов всегда встречаются при вирусных инфекциях, включая SARS-CoV-2 [22].

Таблица 2

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови у больных исследуемых групп, мкмоль/л

Пациенты, перенёвшие COVID-19	Пациенты, не болевшие COVID-19	<i>P</i>
3,10±0,09	2,17±0,03	<0,05

Следует учитывать, что применение антибиотиков, которые назначаются в том числе для лечения COVID-19 в стационаре, усугубляет развитие недостаточности витаминов группы В [23], а назначаемые глюкокортикостероиды истощают запасы витамина С в организме. И наоборот, одновременный прием ретинола и ГКС снижает риск побочного действия препарата витамина А. Также доказано, что одновременное использование аскорбиновой кислоты и непрямых антикоагулянтов, гепарина, приводит к снижению эффективности последних.

Полученные результаты подтверждают целесообразность включения комплекса витаминов в сочетании с различными препаратами в фармакологических дозах в мультитерапевтические схемы для лечения SARS-CoV-2 и постковидного синдрома [22]. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие до 100% суточной нормы витаминов, которые пациент может принимать без назначения врача, известны как биологически активные добавки к пище [23]. Тем не менее, время, дозировка и взаимное влияние этих питательных микроэлементов должны быть тщательно продуманы.

1. Manion M., Hullsiek K.H., Wilson E.M.P. et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons // PLOS ONE. 2017. Vol.12(5). Article number: e0175517. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517>
2. Allard J.P., Aghdassi E., Chau J. et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects // AIDS 1998. Vol. 12(13). P.1653–1659. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002030-199813000-00013>
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // Вопросы питания. 2017. Т.86. №4. С.113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
4. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // Остеопороз и остеопатии. 2013. Т.16. №3. С.3-7. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
5. Giménez V.M.M., Sanz R.L.; Marón F.J.M. et al. Vitamin D-RAAS connection: an integrative standpoint into cardiovascular and neuroinflammatory disorders // Curr. Protein. Pept. Sci. 2020. Vol.21(10). P.948–954. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203721666200606220719>
6. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования // Вопросы питания. 2020. Т.89. №3. С.22-32. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026>
7. Semba R.D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections // Proc. Nutr. Soc. 1999. Vol.58(3). P.719-727. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665199000944>
8. Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A. et al. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial // Trials. 2021. Vol.22(1). Article number: 802. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>
9. Bae M., Kim H. The roles of vitamin C, vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19 // Molecules. 2020. Vol. 25(22). Article number: 5346. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
10. Lordan R., Rando H.M. COVID-19 Review Consortium, Greene C.S. Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment // mSystems 2021. Vol.6. №3. Article number: e00122-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-21>
11. Moreira A., Kekkonen R., Delgado L. et al. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis // Eur J Clin Nutr. 2007. Vol. 61. P.443-460. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602549>
12. Савченко А.А., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г., Кондаков А.Е. Витамины как основа иммунометаболической терапии. Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. 213 с.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 240 с.
14. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Зимина Т.А. и др. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий Врач. 2022. Т.25. №3. С.80-86. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.013>
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection // Clin. Nutr. 2020. Vol.39(6). P.1631–1638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
16. Fernandes S.L., Ferreira A.L. dos A., Soriano E. de A. et al. The role of micronutrients on COVID-19 treatment for adults, children and elderly // Research, Society and Development. 2021. Vol.10. №2. Article number: e7010212259. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12259>
17. Arvinte C., Singh M., Marik P.E. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American community hospital intensive care unit in May 2020: a pilot study // Med Drug Discov. 2020. Vol.8. Article number: 100064. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
18. Tynl K. Vitamin C and microvascular dysfunction in systemic inflammation // Antioxidants. 2017. Vol.6. №3. Article number: 49. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox6030049>
19. Hiedra R., Lo K.B., Elbashabsheh M. et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series // Expert Rev Anti Infect Ther. 2020. Vol.18. №12. P. 1259-1261. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
20. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study // Chest. 2017. Vol.151(6). P.1229-1238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
21. Fowler A.A., Truwit J.D., Hite R.D. et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol.322(13). P.1261-1270. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
22. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F. et al. Antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy // Eur J Med Chem. 2022. Vol.232. Article number: 114175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
23. Оконенко Т.И., Антропова Г.А., Егорова Е.С. Современные подходы к выбору витаминно-минеральных комплексов в работе аптечного специалиста // Вестник Новгород. Сер.: Медицинские науки. 2020. №1(117). С.90-94.

References

1. Manion M., Hullsiek K.H., Wilson E.M.P., et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. PLOS ONE, 2017, vol. 12(5), art. no. e0175517. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517>
2. Allard J.P., Aghdassi E., Chau J., et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. AIDS, 1998, vol. 12(13), pp. 1653–1659. doi: <https://doi.org/10.1097/00002030-199813000-00013>
3. Kodencova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Obespechenost' naseleniya Rossii mikronutrientami i vozmozhnosti ee korrektsii Sostoyanie problemy [Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem]. Voprosy pitaniya — Problems of Nutrition, 2017, vol. 86, no. 4, pp. 113–124. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
4. Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Cvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D., et al. Rasprostranennost' defitsita vitamina D v severo-zapadnom regione RF sredi zhitelej g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk [The prevalence of vitamin D deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk]. Osteoporoz i osteopatii — Osteoporosis and Osteopathy, 2013, vol. 16, no. 3, pp. 3–7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
5. Giménez, V.M.M., Sanz R.L.; Marón F.J.M., et al. Vitamin D-RAAS Connection: An Integrative Standpoint into Cardiovascular and Neuroinflammatory Disorders. Curr. Protein. Pept. Sci., 2020, vol. 21(10), pp. 948–954. doi: <https://doi.org/10.2174/1389203721666200606220719>
6. Kinash M.I., Boyarchuk O.R. Zhirorastvorimye vitaminy i immunodefitsitnye sostoyaniya: mekhanizmy vliyaniya i vozmozhnosti ispol'zovaniya [Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use]. Voprosy pitaniia — Problems of Nutrition, 2020, vol. 89, no. 3, pp. 22–32. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026>
7. Semba R. D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. Proc. Nutr. Soc., 1999, vol. 58(3), pp. 719–727. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665199000944>
8. Beigmohammadi, M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A., et al. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. Trials, 2021, vol. 22(1), art. no. 802. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>

9. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*, 2020, vol. 25(22), art. no. 5346. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
10. Lordan R., Rando H.M. COVID-19 Review Consortium, Greene CS. Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment. *mSystems*, 2021, vol. 6, no. 3, art. no. e00122-21. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-21>
11. Moreira A., Kekkonen R., Delgado L., et al. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.*, 2007, vol. 61, pp. 443–460. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602549>
12. Savchenko A.A., Anisimova E.N., Borisov A.G., Kondakov A.E. Vitaminy kak osnova immunometabolicheskoi terapii [Vitamins as the Basis of Immunometabolic Therapy]. Krasnoyarsk, KrasGMU Publ., 2011. 213 p.
13. Stal'naya I.D., Garishvili G.G. Sovremennyye metody v biokhimi [Modern methods in biochemistry]. Moscow: Medicina Publ., 1977. 240 p.
14. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Zimina T.A., Stepanova I.I., Kudryavceva N.A. COVID-19: mesto korrektorov metabolizma v terapii bol'nyh s postkovidnym sindromom [COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome]. *Lechashchij vrach — Attending Physician Journal*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 80–86. doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.013>
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutrition*, 2020, vol. 39(6), pp. 1631–1638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
16. Fernandes S.L., Ferreira A.L. dos A., Soriano E. de A., et al. The role of micronutrients on COVID-19 treatment for adults, children and elderly. *Research, Society and Development*, 2021, vol. 10, no. 2. e7010212259. doi: [10.33448/rsd-v10i2.12259](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12259)
17. Arvinte C., Singh M., Marik P.E. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American community hospital intensive care unit in May 2020: a pilot study. *Med Drug Discov.*, 2020, vol. 8, art. no. 100064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
18. Tyml K. Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2017, vol. 6, no 3, art. no. 49. doi: [10.3390/antiox6030049](https://doi.org/10.3390/antiox6030049)
19. Hiedra R., Lo K.B., Elbashabsheh M., et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 2020, vol. 18, no. 12, pp. 1259–1261. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
20. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest.*, 2017, vol. 151(6), pp. 1229–1238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
21. Fowler A.A., Truwit J.D., Hite R.D., et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019, vol. 322(13), pp. 1261-1270. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
22. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, vol. 232, article number: 114175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
23. Okonenko T.I., Antropova G.A., Egorova E.S. Sovremennyye podhody k vyboru vitaminno-mineral'nyh kompleksov v rabote aptechnogo specialista [Current approaches to the choice of vitamin and mineral supplements by a pharmacy professional]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Meditsinskiye nauki – Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*, 2020, no. 1(117), pp. 90-94.