

Перспективы изучения роли некоторых эссенциальных и токсических микроэлементов в патогенезе COVID-19

М.М. Шарипова, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

А.О. Романов, <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>, alexseu23ru@gmail.com

М.В. Ивкина , <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

А.Н. Архангельская, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

К.Г. Гуревич, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Несмотря на разработку и внедрение вакцин в различных странах мира, COVID-19 остается значимой медико-социальной проблемой. Это напрямую связано с характерной особенностью SARS-CoV-2 к образованию новых штаммов, что снижает эффективность вакцинации. В связи с вышеизложенным приоритетным направлением профилактики COVID-19 является улучшение и поддержание нормальной работы иммунной системы человека. В последнее время все больше ученых отмечают значимую роль микронутриентов в обеспечении иммунной функции. Однако большинство исследований сосредоточены на таких микроэлементах, как цинк, селен, железо и медь, в то время как известно, что баланс микроэлементов зависит от всех его составляющих. Следовательно, любое изменение содержания одного минерального вещества способно влиять на уровень других, приводя к дисбалансу микроэлементов в организме. Целью данной работы был анализ литературных данных о менее изученных в контексте пандемии COVID-19 микроэлементах, как эссенциальных, так и токсических, способных влиять на состояние иммунной системы, и, как результат, на заболеваемость и риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19. Анализ литературы о влиянии марганца, хрома, йода, кадмия, ртути, свинца, мышьяка и лития на противовирусную защиту человека, в т. ч. при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, показал, что определение микроэлементного статуса с учетом вышеперечисленных микроэлементов и при необходимости назначение препаратов, содержащих минеральные вещества, являются перспективными с целью профилактики и в качестве дополнительной терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микроэлементы, иммунная система, фактор риска, осложнения, летальность

Для цитирования: Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г. Перспективы изучения роли некоторых эссенциальных и токсических микроэлементов в патогенезе COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(18):147–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-147-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19

Maisiyat M. Sharipova, <https://orcid.org/0000-0001-7452-1122>, maisiyat@bk.ru

Alexey O. Romanov, <https://orcid.org/0000-0002-5085-4587>, alexseu23ru@gmail.com

Mariia V. Ivkina , <https://orcid.org/0000-0001-5261-3552>, terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, <https://orcid.org/0000-0002-0792-6194>, cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>, kgurevich@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Despite the development and implementation of vaccines in various countries of the world, COVID-19 remains a significant medical and social problem. This is directly related to the characteristic feature of SARS-CoV-2 to form new strains, which reduces the effectiveness of vaccination. In connection with the foregoing, the priority in the prevention of COVID-19 is to improve and maintain the normal functioning of the human immune system. Recently, more and more scientists have noted the significant role of micronutrients in ensuring immune function. However, most research focuses on micronutrients such as zinc, selenium, iron and copper, while it is known that the balance of micronutrients depends on all its constituents. Consequently, any change in the content of one mineral substance can affect the level of others, leading to an imbalance of trace elements in the body. The aim of this work was to analyze literature data on less studied microelements in the context of the COVID-19 pandemic, both essential and toxic, that can affect the state of the immune system and, as a result, the incidence and risk of complications and

adverse outcomes in COVID-19. An analysis of the literature on the effect of manganese, chromium, iodine, cadmium, mercury, lead, arsenic and lithium on human antiviral protection, including in the case of a disease caused by SARS-CoV-2, showed that the determination of the microelement status, taking into account the above microelements and, with necessary, the appointment of preparations containing minerals is promising for the purpose of prevention and as an additional therapy for COVID-19.

Keywords: COVID-19, trace elements, immune system, risk factor, complications, mortality

For citation: Sharipova M.M., Romanov A.O., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., Gurevich K.G. Prospects for studying the role of some essential and toxic trace elements in the pathogenesis of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):147–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-147-153>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с пандемией COVID-19 все больше внимания уделяется формированию здорового образа жизни у населения: приоритетными являются не только вопросы вакцинации, но и профилактика гиподинамии, улучшение состояния здоровья лиц с хроническими заболеваниями, а также соблюдение принципов рационального питания. Действительно, несмотря на массовую вакцинацию во многих странах мира, ряд ученых подчеркивает, что ни одна вакцина не является абсолютной защитой от вируса [1]; также необходимо учитывать, что для SARS-CoV-2 характерно образование новых штаммов [2], что снижает эффективность вакцины. Профилактика гиподинамии направлена в первую очередь на снижение риска развития таких патологий, как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [3], наличие которых достоверно увеличивает вероятность заражения новым коронавирусом и развития осложнений при COVID-19 [4–6]. При этом именно у пациентов с заболеваниями в стадии декомпенсации чаще всего наблюдаются неблагоприятные исходы [7], что делает задачу улучшения состояния здоровья людей с хроническими заболеваниями приоритетной. Не менее важным является сбалансированное питание, обеспечивающее поступление достаточного количества питательных веществ, необходимых не только для восполнения всех энергетических и пластических потребностей организма, но и для формирования адекватного иммунного ответа. При этом немаловажную роль в функционировании иммунной системы играет баланс микронутриентов – витаминов и минеральных веществ [8], наиболее значимыми являются витамин D [9] и C [10], а также кальций, хром, медь, магний, марганец, железо и цинк [11]. Показано, что селен, железо, калий, натрий, кальций, магний, фолиевая кислота, медь и цинк улучшают иммунитет и способствуют уменьшению продолжительности заболевания и госпитализации среди пациентов с COVID-19 [12].

Несмотря на активное изучение влияния минеральных веществ на течение и прогноз новой коронавирусной инфекции, большинство исследований сосредоточены на таких микроэлементах, как цинк [13, 14], селен [15–17], железо [18, 19] и медь [20, 21], при этом, как известно, баланс микроэлементов зависит от всех его составляющих [22], т. е. изменение содержания одного

минерального вещества способно влиять на уровень других, приводя к дисбалансу микроэлементов в организме. Таким образом, перспективным является комплексное изучение роли микроэлементов в патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Целью данной работы был анализ литературных данных о менее изученных в контексте пандемии COVID-19 микроэлементах, как эссенциальных, так и токсических, способных влиять на состояние иммунной системы, и, как результат, на заболеваемость и риск развития осложнений и неблагоприятных исходов при COVID-19.

МАРГАНЕЦ

Марганец – эссенциальный микроэлемент, обладающий иммуномодулирующими функциями, способный влиять на течение и исход различных вирусных инфекций [23]. Установлено, что дефицит марганца, железа или цинка у человека повышает частоту инфекционных заболеваний и число летальных исходов, а марганец играет значимую роль в активации врожденной иммунной системы и противовирусной защите организма, т. к. при вирусной инфекции этот металл высвобождается из оргanelл в цитозоль и способствует активации сигнального пути cGAS-STING [11].

Известно, что гиперпродукция активных форм кислорода [24] и/или реактивных форм азота часто возникает при вирусных респираторных заболеваниях; важную роль оксидативный стресс играет и в патогенезе коронавирусных инфекций [25]. Марганец является необходимым элементом для супероксиддисмутазы, которая защищает организм от окислительного стресса; следовательно, снижение содержания марганца в сыворотке крови может ослабить систему антиоксидантной защиты и привести к увеличению окислительного стресса [26].

Публикаций, посвященных оценке взаимосвязи содержания марганца у пациентов с COVID-19 и тяжестью течения заболевания, на данный момент всего четыре, причем с неоднозначными результатами. Так, H.L. Zeng et al. сообщили, что содержание некоторых микроэлементов (марганца, хрома, меди, селена, кадмия, ртути и свинца) в моче было выше у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, чем у больных с легкой формой и средней тяжестью течения вирусной инфекции, а также у умерших

от COVID-19 по сравнению с выздоровевшими. При этом авторы отмечают, что эти микроэлементы положительно коррелировали с другими лабораторными показателями, характеризующими воспалительный процесс, включая сывороточные цитокины (ИЛ-1В, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF α), ферритин и количество лейкоцитов и нейтрофилов [27]. В другом исследовании содержания металлов и металлоидов в крови пациентов с COVID-19 той же исследовательской группой продемонстрировано, что уровень марганца, магния, железа, цинка, мышьяка, таллия и свинца был ниже у пациентов с тяжелым течением заболевания [11]. Y. Muhammad et al. также отметили снижение уровня марганца в плазме крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению с контрольной группой [26]. Результаты обследования пациентов с COVID-19, проведенного A.N. Skalny et al., показали, что содержание марганца в сыворотке крови было выше у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем, однако различия не были значимыми. Также исследователи не выявили корреляций между уровнями марганца и маркерами тяжелого течения заболевания – SpO $_2$, лихорадкой, повреждением легких, результатами компьютерной томографии и уровнями С-реактивного белка [28].

ХРОМ

Влияние хрома на иммунную систему опосредовано как иммуностимулирующими, так и иммуносупрессивными процессами и осуществляется воздействием на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, выработку цитокинов и иммунный ответ, который может вызывать реакции гиперчувствительности [29]. Учитывая, что изменение содержания лимфоцитов и цитокинов характерны для новой коронавирусной инфекции, а также данные S. Terpiłowska et al. о том, что хром и железо при совместном использовании подавляют репликацию ДНК- и РНК-вирусов [30], изучение роли хрома в контексте пандемии COVID-19 представляется достаточно перспективным.

H.L. Zeng et al. установили, что у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, по сравнению с пациентами с легкой формой и средней степени тяжести, а также у умерших пациентов, по сравнению с выздоровевшими, уровни хрома были выше как в сыворотке крови [11], так и в моче [27]. Однако в исследовании, проведенном Y. Muhammad et al., концентрации этого микроэлемента у пациентов с COVID-19 и в группе контроля оказались приблизительно одинаковыми [26].

ЙОД

Использование йода как средства профилактики и лечения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, было предложено благодаря эпидемиологическим данным из Японии. Показано, что хотя японцы считаются самой «старой» нацией в мире (27,7% населения составляют лица 65 лет и старше [31], а к 2030 г. треть жителей будет относиться к этой возрастной группе [32]), в Японии зарегистрирован очень низкий показатель летальности

от COVID-19 [33]. Некоторые авторы связывают эти данные с особенностями питания, а именно с высоким потреблением йода [34].

Известно, что йод необходим для нормального функционирования врожденной иммунной системы, обеспечивающей защиту как от бактериальных, так и вирусных инфекций [34, 35]. Йод считается эффективным антисептиком широкого спектра действия с низкой токсичностью и высокой бактерицидной активностью в отношении бактериальных экзотоксинов и ферментов, что затрудняет развитие резистентности. Однократный прием йодида калия *per os* приводит к повышению содержания ионов йода в сыворотке крови, а также к увеличению секреции ионов йода в верхних дыхательных путях. Увеличение концентрации йодида показало выраженную активность против ДНК-содержащего аденовируса и РНК-содержащего респираторно-синцитиального вируса, являющихся основными респираторными вирусными патогенами. A.J. Fischer et al. предполагают, что противовирусная защита реализуется за счет активации системы «лактопероксидаза/I $_2$ /H $_2$ O $_2$ », что способствует повышению врожденного иммунитета [36]. Также в литературе есть данные о таких биологических эффектах йодидов, как регулирование воспаления и улучшение фагоцитоза бактерий иммунными клетками [37].

Кроме того, дефицит йода приводит к нарушению метаболизма других, важных для иммунной функции микроэлементов: цинка, селена, лития и марганца [38].

B.X. Hoang et al. предлагают использовать терапевтическую комбинацию йодида цинка и диметилсульфоксида для профилактики инфицирования респираторными вирусами, в т. ч. SARS-CoV-2, путем усиления врожденного иммунитета и снижения инфекционности патогенов. Авторы также сообщают, что препарат способен подавлять репликацию вируса и снижать вирулентность, уменьшать воспаление и повреждение тканей, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с COVID-19 [37].

Установлено, что повидон-йод (бетадин), наряду с некоторыми антисептиками, снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 *in vitro* на 3–4 log $_{10}$ через 30 сек. C. Stathis et al. на основании предварительных исследований *in vitro* и *in vivo* сообщают о возможности использования повидон-йода в виде назального спрея и жидкости для полоскания рта против новой коронавирусной инфекции, хотя и подчеркивают необходимость доказательной базы. В настоящее время проводятся 10 клинических исследований в разных странах (США, Канада, Великобритания, Франция, Бангладеш, Малайзия, Пакистан), проверяющих эффективность и переносимость повидон-йода [39], однако на данный момент нет завершенных исследований с опубликованными результатами [40].

Несмотря на отсутствие сведений о пользе повидон-йода при заболевании, вызванном SARS-CoV-2, A. Kronbichler et al. отмечают, что его можно использовать пациентам с COVID-19 при асимптоматическом или легком течении заболевания, при отсутствии болезней щитовидной железы или аллергии на повидон-йод в анамнезе [41].

КАДМИЙ

Кадмий – один из наиболее изученных токсичных металлов, способных негативно воздействовать как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет, снижая защиту организма от патогенов. Этот микроэлемент ослабляет ответ макрофагов за счет ингибирования пути NF-κB [42]; кадмий также влияет на субпопуляции Т-лимфоцитов, что приводит к уменьшению продукции интерферона-γ и ИЛ-2 [43].

В литературе описывается неблагоприятное действие кадмия на респираторную систему за счет окислительно-го повреждения эпителиальных клеток легких [27]; кроме того, кадмий является антагонистом цинка, играющего важную роль в защите органов дыхания. Связь между уровнем кадмия и респираторными заболеваниями была обнаружена в нескольких исследованиях [43].

T. Sorahan et al. при изучении показателей смертности от болезней органов дыхания среди рабочих заводов по обработке цветных металлов, связанных с получением медно-кадмиевого сплава, за период с 1946 по 1992 г., обнаружили, что воздействие дыма оксида кадмия увеличивает риск смерти от хронических доброкачественных заболеваний дыхательной системы [44]. C.M. Oh et al. отметили, что более высокий уровень кадмия в крови был связан с ХОБЛ у мужчин [45].

В исследовании S.K. Park et al. показано, что содержание кадмия напрямую связано с уровнем смертности от гриппа или пневмонии среди людей среднего и пожилого возраста в США. Учитывая полученные данные, авторы предполагают схожий эффект кадмия на исход заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [46].

РТУТЬ

Ртуть – тяжелый металл, обладающий выраженной биологической активностью по отношению к тканям организма, основными органами-мишенями являются печень, почки, кишечник и нервные клетки [47]. Также ртуть влияет на иммунитет человека: в небольших количествах стимулирует фагоцитоз, в то время как высокие дозы ртути приводят к развитию интоксикации с тяжелой клинической симптоматикой и йодной недостаточности. Особенностью этого металла является то, что ртуть почти не выводится из организма; таким образом, в течение жизни человека происходит ее постоянное накопление. Ртуть нарушает функцию В-лимфоцитов, связываясь с иммуноглобулинами; ее избыток способствует развитию дисбаланса Th1-/Th2-клеток [38]. Установлено, что воздействие ртути – важный фактор, участвующий в патогенезе аутоиммунных заболеваний [48].

Следует отметить, что одновременный прием селена и ртути снижает токсическое действие ртути как при остром, так и при длительном, хроническом воздействии [49].

Показано, что накопление ртути в организме может усугубить и течение новой коронавирусной инфекции, способствуя развитию артериальной гипертензии, гиперкоагуляции и гиперергической реакции иммунной системы [35].

СВИНЕЦ

Свинец – один из наиболее токсичных металлов, является причиной ряда респираторных заболеваний. Так, у пациентов с ХОБЛ отмечено повышение содержания тяжелых металлов, включая свинец, связанных с легочной дисфункцией и антиоксидантной активностью [43]. Установлено, что длительное (в течение пяти недель) воздействие свинца привело к фиброзу и эмфизематозным изменениям легочной ткани; при этом показано, что свинец в основном был локализован в макрофагах и пневмоцитах II типа [50].

Важно отметить, что воспаление легких и фиброз у крыс, вызванные воздействием свинца, были ассоциированы со снижением содержания магния в легких [43], а основное токсическое действие свинца выражается в нарушении биосинтеза гема, что приводит к подавлению утилизации железа [51] и развитию анемии [38].

Воздействие свинца приводит к снижению пролиферации лимфоцитов, нарушению выработки ИЛ-2 и кальмодулина [43]; показано, что при интоксикации свинцом выявлена супрессия Th1/Th2, что является возможной причиной сниженного иммунного ответа к большинству бактериальных патогенов [38].

МЫШЬЯК

Существующая информация о влиянии мышьяка на иммунную систему и противовирусную защиту достаточно противоречива: показано, что иммунотоксическое действие мышьяка связано с высокой частотой вирусных инфекций и негативным воздействием на противовирусный иммунитет, и в то же время существуют сведения о потенциальной противовирусной активности соединений мышьяка. A.N. Skalny et al. высказывают предположение, что различия в данных связаны с временем воздействия мышьяка. Так, длительное воздействие этого микроэлемента приводит к снижению эффективности иммунного ответа и повышает восприимчивость организма к вирусам, а краткое воздействие за счет цитотоксического эффекта мышьяка на инфицированные вирусом клетки способствует противовирусной защите [43].

Интересными являются результаты, полученные T. Chowdhury et al., в исследовании *in silico*: показано, что даринапарсин (препарат на основе мышьяка) может ингибировать РНК-полимеразу и протеазы SARS-CoV-2, снижая, таким образом, репликацию вируса [52]. В другом исследовании D. Barh et al. выявили 50 лекарственных препаратов-кандидатов для лечения и профилактики COVID-19. Среди кандидатов в профилактические средства авторы определили куркумин, ретиноевую кислоту, витамин D, мышьяк, медь и цинк. Кроме того, гомеопатический препарат *Arsenicum album* 30, изготовленный из триоксида мышьяка, рекомендуется в качестве профилактического средства против SARS-CoV-2 [53].

Исследований, посвященных определению содержания токсических микроэлементов у пациентов с COVID-19, на данный момент всего два, причем оба были проведе-

ны одной и той же исследовательской группой. Показано, что у пациентов с тяжелой формой заболевания, вызванного SARS-CoV-2, уровень мышьяка, свинца и таллия в крови был ниже, чем у больных с легкой и средней тяжестью течения инфекции. Важно отметить, что содержание кадмия у умерших пациентов было выше, а мышьяка – ниже, чем у выздоровевших. Авторы установили, что независимыми факторами, связанными со смертностью, помимо сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, является уровень хрома и кадмия [11]. В другом исследовании были определены уровни микроэлементов в моче и их взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19. Продemonстрировано, что концентрация кадмия, ртути и свинца в моче у пациентов с тяжелым течением COVID-19 была выше, а мышьяка и таллия – ниже, чем у больных с легкой формой и средней степени тяжести. При сравнении содержания этих металлов у умерших и выздоровевших пациентов было установлено, что среди умерших отмечено повышение содержания кадмия, ртути и свинца и снижение уровня мышьяка [27].

ЛИТИЙ

Хотя литий относят к токсическим микроэлементам [38], некоторые авторы предполагают, что этот металл может быть биологически важным для организма в зависимости от его концентрации, что подтверждается рядом исследований, демонстрирующих благотворное влияние на живые организмы низких уровней лития, в то время как высокое содержание этого микроэлемента приводит к токсическим эффектам [54].

Предположение об использовании лития в лечении заболевания, вызванного SARS-CoV-2, связано с его противовирусным эффектом как на ДНК-, так и на РНК-содержащие вирусы, включая представителей семейства коронавирусов [55, 56].

Недавний обзор, проведенный J.K. Nowak и J. Walkowiak, и включавший шесть исследований *in vitro*, посвященных влиянию лития на коронавирусные инфекции, показал, что литий, отдельно или в сочетании с хлорохином, заслуживает дальнейшего изучения в качестве средства лечения SARS-CoV-2 [57]. Предположение о возможной роли лития в снижении заболеваемости COVID-19 также было сделано G. Gómez-Bernal [58].

Противовирусная активность ионов лития связана с его конкуренцией с ионами магния, который действует как кофактор ферментов, необходимых для репликации вирусных белков и нуклеозидов. Когда литий заменяет магний, происходит инактивация ферментов полимеразы [59].

Кроме того, в литературе указана роль лития в снижении иммуно-воспалительной активации и нормализации уровней цитокинов во время эпизодов аффективного расстройства. Литий оказывает ингибирующее действие на NF-κB, а также снижает уровни TNF-α и ИЛ-6, играющих ключевую роль в развитии цитокинового шторма, вызванного новой коронавирусной инфекцией [60]. Противовоспалительные эффекты лития реализуются за счет подавления продукции ИЛ-1β и снижения экс-

прессии циклооксигеназы-2 и увеличения уровней ИЛ-2 и ИЛ-10 [23]. Таким образом, применение лития у пациентов с COVID-19 может снизить риски тяжелого течения и неблагоприятных прогнозов заболевания, в основе которых лежит иммунная дисфункция (цитокиновый шторм) [60].

В результате назначения карбоната лития в дополнение к стандартному лечению у шести пациентов с тяжелым течением COVID-19 C. Spuch et al. обнаружили, что карбонат лития значительно снижает уровни С-реактивного белка, повышает количество лимфоцитов и уменьшает соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, улучшая иммунный ответ у этих пациентов [55].

Однако существует ряд ограничений, связанных с применением лития пациентами с COVID-19. Безопасность применения лития является важной проблемой для клиницистов из-за его узкого терапевтического окна, что делает необходимым постоянное наблюдение для оптимизации его эффективности [56]. При этом в результате экспериментальных исследований *in vitro* установлено, что для ингибирования вируса необходимы очень высокие концентрации лития, близкие к порогу токсичности, что ограничивает его применение у пациентов. Однако авторы отмечают, что существуют предварительные доказательства *in vivo* противовирусного действия лития в переносимых терапевтических дозах. Важно отметить, что этот металл взаимодействует со многими, в т. ч. и противовирусными препаратами, что увеличивает риск отравления литием [60].

Кроме того, в двух описаниях клинических случаев [61, 62] продемонстрирован токсический эффект лития у пациентов с COVID-19. Среди возможных объяснений развития отравления этим металлом авторы указывают сниженное потребление жидкости, обезвоживание, ослабленную функцию почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и подчеркивают необходимость определения уровня этого металла у всех принимающих литий пациентов с COVID-19, особенно из группы высокого риска (пожилые, лица с коморбидностью и полипрагмазией) [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая данные литературы о роли минеральных веществ в осуществлении нормальной работы иммунной системы, а также взаимное влияние изменения содержания одних веществ на другие (так, одним из наиболее значимых микроэлементов для иммунного ответа является цинк, уровень которого может меняться при изменении уровня йода, кадмия, меди и др., что может негативно сказываться на противовирусной защите организма), перспективным является определение микроэлементного статуса и при необходимости назначение препаратов, содержащих минеральные вещества, с целью профилактики и в качестве дополнительной терапии COVID-19.



Поступила / Received 28.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2022
Принята в печать / Accepted 25.07.2022

Список литературы / References

1. Story MJ. Essential sufficiency of zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D and magnesium for prevention and treatment of COVID-19, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*. 2021;187:94–109. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.05.013>.
2. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2021;10(1):33. <https://doi.org/10.1186/s43088-021-00123-w>.
3. Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. (ред.) *Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний*. М.: Практика; 2019. 536 с.
4. Yushchuk N.D., Maev I.V., Gurevich K.G. (eds.). *Healthy lifestyle and disease prevention*. Moscow: Praktika; 2019. 536 p. (In Russ.)
5. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В., Некрасова Т.А., Некаева Е.С., Лаврова А.Е. и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. *Современные технологии в медицине*. 2020;(5):6–18. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
6. Belikina D.V., Malysheva E.S., Petrov A.V., Nekrasova T.A., Nekeeva E.S., Lavrova A.E. et al. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*. 2020;(5):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
7. Ng W.H., Tipih T., Makoah N.A., Vermeulen J.G., Goedhals D., Sempa J.B. et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>.
8. Cheng S., Zhao Y., Wang F., Chen Y., Kaminga A.C., Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024971>.
9. Jeong I.K., Yoon K.H., Lee M.K. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108303. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108303>.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;(3):131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
11. Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;(3):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>.
12. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361>.
13. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020;25(22):5346. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>.
14. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P., Wang X., Cheng L. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J*. 2021;35(3):e21392. <https://doi.org/10.1096/fj.202002346RR>.
15. Samad N., Sodunke T.E., Abubakar A.R., Jahan I., Sharma P., Islam S. et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res*. 2021;14:527–550. <https://doi.org/10.2147/JIR.S295377>.
16. Doboszewska U., Wlaź P., Nowak G., Młyniec K. Targeting zinc metalloenzymes in coronavirus disease 2019. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4887–4898. <https://doi.org/10.1111/bph.15199>.
17. Razzaque M.S. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(3):175–181. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.175>.
18. Moghaddam A., Heller R.A., Sun Q., Seeliger J., Cherkezov A., Seibert L. et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(7):2098. <https://doi.org/10.3390/nu12072098>.
19. Zhang J., Taylor E.W., Bennett K., Saad R., Rayman M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1297–1299. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa095>.
20. Bermanno G., Méplan C., Mercer D.K., Hesketh J.E. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021;125(6):618–627. <https://doi.org/10.1017/S0007114520005128>.
21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
22. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W.H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021;136:111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
23. Hackler J., Heller R.A., Sun Q., Schwarzer M., Diegmann J., Bachmann M. et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(6):1898. <https://doi.org/10.3390/nu13061898>.
24. Raha S., Mallick R., Basak S., Duttaroy A.K. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses*. 2020;142:109814. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109814>.
25. de Almeida Brasiel P.G. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:65–66. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.003>.
26. Dharmalingam K., Birdi A., Tomo S., Sreenivasulu K., Charan J., Yadav D. et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(4):1–11. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00961-6>.
27. Ansari R.A., Rabi K.M. Oxidative Cascade Prognosis, Antioxidants & Selected Trace Elements in COVID-19. *Open Journal of Applied Sciences*. 2020;10:688–700. <https://doi.org/10.4236/ojapps.2020.1011048>.
28. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;(4):318–325. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
29. Darenkaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;(4):318–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
30. Muhammad Y., Kani Y.A., Iliya S., Muhammad J.B., Binji A., El-Fulaty Ahmad A. et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021;9:2050312121991246. <https://doi.org/10.1177/2050312121991246>.
31. Zeng H.L., Zhang B., Wang X., Yang Q., Cheng L. Urinary trace elements in association with disease severity and outcome in patients with COVID-19. *Environ Res*. 2021;194:110670. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110670>.
32. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M., Aaseth J., Chernova L.N., Belyaev V.E. et al. Serum Zinc, Copper, and Other Biomarkers Are Associated with COVID-19 Severity Markers. *Metabolites*. 2021;11(4):244. <https://doi.org/10.3390/metabo11040244>.
33. Shrivastava R., Upreti R.K., Seth P.K., Chaturvedi U.C. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2002;34(1):1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2002.tb00596.x>.
34. Terpiłowska S., Siwicki A.K. Chromium(III) and iron(III) inhibits replication of DNA and RNA viruses. *Biomol*. 2017;30(4):565–574. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0027-9>.
35. Higashiyama M., Sugita A., Koganei K., Wanatabe K., Yokoyama Y., Uchino M. et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):571–586. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01580-y>.
36. Akiyama H. Aging well: an update. *Nutr Rev*. 2020;78(12 Suppl):3–9. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa084>.
37. Amengual O., Atsumi T. COVID-19 pandemic in Japan. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):1–5. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04744-9>.
38. Verheesen R.H., Traksel R.A.M. Iodine, a preventive and curative agent in the COVID-19 pandemic? *Med Hypotheses*. 2020;144:109860. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109860>.
39. Tamama K. Potential benefits of dietary seaweeds as protection against COVID-19. *Nutr Rev*. 2021;79(7):814–823. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa126>.
40. Fischer A.J., Lennemann N.J., Krishnamurthy S., Pócsa P., Durairaj L., Launsbach J.L. et al. Enhancement of respiratory mucosal antiviral defenses by the oxidation of iodide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(4):874–881. <https://doi.org/10.1165/rcmb.1010-0329OC>.
41. Hoang B.X., Hoang H.Q., Han B. Zinc iodide in combination with Dimethyl Sulfoxide for treatment of SARS-CoV-2 and other viral infections. *Med Hypotheses*. 2020;143:109866. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109866>.
42. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Гуревич К.Г., Погожева А.В. *Здоровое питание: роль БАД*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 480 с.
43. Tutelyan V.A., Onishchenko G.G., Gurevich K.G., Pogozheva A.V. *Healthy nutrition: the role of dietary supplements*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 480 p. (In Russ.)
44. Stathis C., Victoria N., Loomis K., Nguyen S.A., Eggers M., Septimus E., Safdar N. Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiol*. 2021;16(2):119–130. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0286>.
45. Burton M.J., Clarkson J.E., Goulao B., Glenn A.M., McBain A.J., Schilder A.G. et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD013627. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013627.pub2>.
46. Kronbichler A., Effenberger M., Eisenhut M., Lee K.H., Shin J.I. Seven recommendations to rescue the patients and reduce the mortality from COVID-19 infection: An immunological point of view. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102570. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102570>.
47. Domingo J.L., Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol*. 2021;152:112161. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112161>.
48. Skalny A.V., Lima T.R.R., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I. et al. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol*. 2020;146:111809. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111809>.

44. Sorahan T., Lister A., Gilthorpe M.S., Harrington J.M. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946–92. *Occup Environ Med.* 1995;52(12):804–812. <https://doi.org/10.1136/oem.52.12.804>.
45. Oh C.M., Oh I.H., Lee J.K., Park Y.H., Choe B.K., Yoon T.Y., Choi J.M. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males. *Environ Res.* 2014;132:119–25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.008>.
46. Park S.K., Sack C., Sirén M.J., Hu H. Environmental Cadmium and Mortality from Influenza and Pneumonia in U.S. Adults. *Environ Health Perspect.* 2020;128(12):127004. <https://doi.org/10.1289/EHP7598>.
47. Шинетова Л.Е., Бекеева С.А. Современные представления о влиянии различных форм ртути на организм. *Вестник КазНМУ.* 2017;(1):370–375. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-vliyaniy-razlichnyh-form-rtuti-na-organizm/viewer>. Shinetova L.E., Bekeeva S.A. Modern ideas about the effect of various forms of mercury on the body. *Vestnik KazNMU.* 2017;(1):370–375. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-vliyaniy-razlichnyh-form-rtuti-na-organizm/viewer>.
48. Pollard K.M., Cauvi D.M., Toomey C.B., Hultman P., Kono D.H. Mercury-induced inflammation and autoimmunity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2019;1863(12):129299. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.02.001>.
49. Kuraš R., Janasik B., Wąsowicz W., Stanisławska M. Revision of reciprocal action of mercury and selenium. *Int J Occup Med Environ Health.* 2018;31(5):575–592. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01278>.
50. Kaczyńska K., Walski M., Szereda-Przestaszewska M. Long-term ultrastructural indices of lead intoxication in pulmonary tissue of the rat. *Microsc Microanal.* 2015;19(6):1410–1415. <https://doi.org/10.1017/S1431927615013305>.
51. Шестова Г.В., Ливанов Г.А., Остепенко Ю.Н., Иванова Т.М., Сизова К.В. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2012;(4):65–76. Режим доступа: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2012-dekabr/>. Shestova G.V., Livanov G.A., Ostapenko Yu.N., Ivanova T.M., Sizova K.V. The danger of chronic lead poisoning to public health. *Extreme Medicine.* 2012;(4):65–76. (In Russ.) Available at: <https://j-mes.ru/arkhiv-zhurnalov/4-2012-dekabr/>.
52. Chowdhury T., Roymahapatra G., Mandal S.M. In Silico Identification of a Potent Arsenic Based Approved Drug Darinaparsin against SARS-CoV-2: Inhibitor of RNA Dependent RNA polymerase (RdRp) and Essential Proteases. *Infect Disord Drug Targets.* 2021;21(4):608–618. <https://doi.org/10.2174/1871526520666200727153643>.
53. Barh D., Tiwari S., Weener M.E., Azevedo V., Góes-Neto A., Gromiha M.M., Ghosh P. Multi-omics-based identification of SARS-CoV-2 infection biology and candidate drugs against COVID-19. *Comput Biol Med.* 2020;126:104051. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.104051>.
54. Shahzad B., Mughal M.N., Tanveer M., Gupta D., Abbas G. Is lithium biologically an important or toxic element to living organisms? An overview. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(1):103–115. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7898-0>.
55. Spuch C., López-García M., Rivera-Baltanás T., Rodríguez-Amorim D., Olivares J.M. Does Lithium Deserve a Place in the Treatment Against COVID-19? A Preliminary Observational Study in Six Patients, Case Report. *Front Pharmacol.* 2020;11:557629. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.557629>.
56. Murru A., Manchia M., Hajek T., Nielsen R.E., Rybakowski J.K., Sani G. et al. Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoVid-19 disease? *Int J Bipolar Disord.* 2020;8(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00191-4>.
57. Nowak J.K., Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Res.* 2020;9:93. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22299.2>.
58. Gómez-Bernal G. Lithium for the 2019 novel coronavirus. *Med Hypotheses.* 2020;142:109822. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109822>.
59. Bach R.O. Lithium and viruses. *Med Hypotheses.* 1987;23(2):157–170. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(87\)90152-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(87)90152-6).
60. Rajkumar R.P. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):782–785. <https://doi.org/10.1002/ddr.21701>.
61. Suwanwongse K., Shabarek N. Lithium Toxicity in Two Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Cureus.* 2020;12(5):e8384. <https://doi.org/10.7759/cureus.8384>.
62. Danişman Sonkurt M., Sonkurt H.O. Lithium Intoxication in COVID-19: A Case Report. *Psychiatr Danub.* 2021;33(2):248–249. <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.248>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.

Написание текста – Шарипова М.М., Романов А.О.

Обзор литературы – Шарипова М.М., Романов А.О., Ивкина М.В.

Редактирование – Архангельская А.Н., Гуревич К.Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina, Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich

Text development – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov

Literature review – Maisiyat M. Sharipova, Alexey O. Romanov, Mariia V. Ivkina

Editing – Anna N. Arkhangelskaia, Konstantin G. Gurevich

Информация об авторах:

Шарипова Майсият Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maisiyat@bk.ru

Романов Алексей Олегович, преподаватель кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; alexseu23ru@gmail.com

Ивкина Мария Валентиновна, к.м.н., старший преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; terekhova_m@mail.ru

Архангельская Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; cattiva@list.ru

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; kgurevich@mail.ru

Information about the authors:

Maisiyat M. Sharipova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; maisiyat@bk.ru

Alexey O. Romanov, Teacher of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; alexseu23ru@gmail.com

Mariia V. Ivkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher of the Department of Normal Physiology and Medical Physics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; terekhova_m@mail.ru

Anna N. Arkhangelskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; cattiva@list.ru

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the UNESCO Department “Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; kgurevich@mail.ru