

## COVID-19-ийн халдвар ба витамин

Эрхэмбаяр Ш., Мөнхцэцэг Ж.  
Анагаахын шинжлэх ухааны их сургууль, Бионагаахын сургууль  
erkhembayar@mnums.edu.mn

### COVID-19 infection and vitamins

Erkhembayar Sh., Munkhtsetseg J.,  
Mongolian National University of Medical Sciences, School of Biomedicine  
erkhembayar@mnums.edu.mn

In December 2019, a group of patients with severe acute respiratory syndrome were diagnosed in Wuhan, Hubei Province, China. The virus that causes the disease is called SARS-CoV-2, and COVID-19 is spreading rapidly from Asia to Europe and around the world. New epidemics, such as the new coronavirus, acute respiratory syndrome (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV), and H1N1 influenza A, have been a warning to global health organizations. However, none of these pathogens have had such a catastrophic impact worldwide as the novel coronavirus SARS-CoV-2. RNA viruses known to possess very high mutation rate, which is associated with increased virulence and variability. This feature can also be seen in COVID-19, which has over 50 million cases with a mortality rate of 2.5% in 217 countries. The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic carriage, mild upper respiratory tract infection (URTI), severe viral pneumonia to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death. Research has led to identification of the angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 as the cell-entry receptor for SARS-CoV-2. However, despite these findings, systematic studies of viral dynamics and the immune response of infected individuals have not been fully established.

Coronavirus vaccines are being developed around the world and are expected to produced in 2021, according to Australian researchers. However, there is a urgent need for evidence-based treatment against SARS-CoV-2.

This article summarizes the many studies that have been conducted on the effects of vitamins and minerals in the treatment of coronavirus infections.

Key words: COVID-19, vitamins, infection, acute respiratory distress syndrome

Pp. Tables 1, Figures 7, References 94

2019 оны 12-р сард БНХАУ-ын Хубей мужийн Вухан хотод хүнд хэлбэрийн амьсгалын замынцочмог хам шинж төст өвчлөл бүхий хэсэг өвчтөн тодорхойлогдов. Энэхүү өвчнийг үүсгэгчвирусыг SARS-CoV-2 гэж нэрийдсэн бөгөөд COVID-19 Ази тивээс Европ руу цаашлаад дэлхий даяар хурдацтай тархаж байна. Шинэ коронавирус, хүнд хэлбэрийн амьсгалын замынцочмог хам шинж (SARS-CoV), Ойрхи Дорнодын амьсгалын замын хамшинж (MERS-CoV), H1N1 инфлуэнза А зэрэг вирусээр өдөөгдсөн цар тахал нь дэлхий дахинаа эрүүл мэндийн болоод нийгэм, эдийн засгийнбүх салбарттомоохон цохилт болж байсан хэдий ч

эдгээр эмгэг төрөгчид дан утаслагт бүрхүүлтэй PHX эерэг вирус болох хүнд халдварладаг7 дахь төрлийн шинэ коронавирус SARS-CoV-2-оос илүү аюул дэлхий дахинд учруулаагүй юм[1].PHX вирус нь мутацид орох өндөр идэвхтэй бөгөөд вирусын хоруу чанар болон хувьсамтгай чанар нэмэгдэх гол шалтгаан нь болдог аж [2]. Энэ шинж чанарыг 217 оронд 2.5% нас баралтын түвшинтэй,50 гаруй сая өвчлөлийн тохиолдол үүсгээд буй COVID-19-өөс мөн харж болохоорбайна. COVID-19 шинж тэмдэггүй, хөнгөн хэлбэрийн амьсгалын замын халдвараас авхуулаад хүнд хэлбэрийн уушгины хатгалгаа, амьсгалын замын цочмог хам шинж,

улмаар олон эрхтэн тогтолцооны хүндрэлийн улмаас үхэлд хүргэж байна[3]. SARS-CoV-2-ын эсэд нэвтрэх рецептор нь ангиотензин хувиргагч энзим-2 (ACE) болохыг эрдэмтэд тогтоожээ. Гэвч энэхүү нээлтээс үл хамааран вирусын динамикийн системт судалгаа болон халдвар авсан хүний дархлааны хариу урвал бүрэн тогтоодоогүй байна [4].

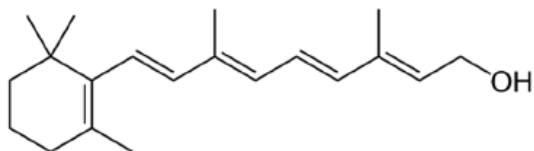
Дэлхий даяар коронавирусын эсрэг вакцин зохион бүтээх ажил эрчимтэй явагдаж байгаа бөгөөд 2021 онд худалдаанд гарах төлөвтэй байгааг Австралийн судлаачид дурджээ[5]. Хэдий тийм боловч нотолгоонд суурилсан эмчилгээ SARS-CoV-2-ийн эсрэг нэн шаардлагатай байгаа билээ.

Коронавирусын халдварын үеийн эмчилгээнд витамин, эрдсийн нөлөөг судалсан судалгаа чамгүй олон хийгдсэнийг тоймлонхүргэж байна.

#### **А витамин**

*Хүнсний эх булаг, биохимийн үүрэг*

А витамин буюу ретинол нь молекулдаа 4 давхар холбоог агуулдаг (Зураг 1). Түүнчлэн А витамин альдегид хэлбэр (ретиноль) хүчлийн хэлбэр (ретиний хүчил) гэж бий [6]. Эдгээрээс идэвхээрээ хамгийн өндөр нь ретиний хүчил бөгөөд 500 гаруй генийн транскрипцийг зохицуулдаг болохыг тогтоожээ [7].



**Figure 1. Structure of Vitamin A, retinol**

Хүний бие махбодод А витамин дангаар болон урьдал нэгдэл байдлаар хүнсээр орж ирнэ. Ретиноидууд мах, загас, өндөг гэх мэт амьтны гаралтай бүтээгдэхүүнд ихээр агуулагддаг. Харин каротиноидууд буюу А витамин урьдал нэгдэл (провитамин) болох альфа/бета/гамма каротин нь жимс хүнсний ногоонд агуулагдах бөгөөд ургамлын улаан-шар өнгийн нөсөө нь β-каротин учир лууван, чихэрлэг төмсөнд их хэмжээтэй байна [8]. Хүний биед орж ирсэн каротинууд каротиназа ферментээр задарч А витамин үүсгэнэ [9].

Ретинол, β-каротин нь ретиноль болон ретиний хүчил болж исэлдсэнээр А витамин биологийн үүргийг гүйцэтгэдэг байна. Элэг үүнд чухал үүрэгтэй оролцдог: Ретинол ретиний хүчил

болж эфиржсэнээр одлог эсэд нөөцлөгдөнө11. А витамин эрдэмтэд антиоксидант мөн про-оксидант шинж чанартай гэж үздэг [10, 11].

Биологийн үүргийн хувьд ретиноидууд нь генийн транскрипцэд оролцох [12], харах эрхтний хэвийн үйл ажиллагаа (ретиноль) [13], хучуур эд, мембраны (арьс, салст, шүд хүртэл) зохицуулга төдийгүй хэт исэлдэлтийн эсрэг [14] гэх мэт өргөн цар хүрээг хамардаг. Хэдийгээр бүрэн дүүрэн тайлбарлагдаагүй хэдий ч А витамин дархлаа зохицуулгад чухал үүрэгтэй болохыг хэд хэдэн судалгаа харуулсан байна. Зөвхөн Т-лимфоцитийн хуваагдалд (IL-2-ийг нэмэгдүүлэх замаар) оролцоод зогсохгүй цохицуулагч Т эс болж ялгаран хөгжихийг нэмэгдүүлдэг. Мөн сахуу, татран, улаан бурхан, галзуу, хумхаа өвчний эсрэг вакцин адьювант болгож хэрэглэхэд эсрэг биеийн хариу урвалыг нэмэгдүүлж байжээ [15-18].

#### **Үйлдлийн механизм**

Raiva нарын судалгаагаар А витамин нэмэлтээр хэрэглэх нь уушгины архаг бөглөрөлт өвчтэй хүмүүст уушгины амьсгалын үйл ажиллагааг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоосон байна[19]. Энэхүү үр дүнг эсийн түвшинд хийгдсэн судалгаагаар тайлбарласан бөгөөд ретиний хүчил (ретиноидийн хамгийн идэвхтэй хэлбэр) нь сурфактант уургийн нийлэгжилтийг хянах үйл явцад оролцдогтой холбоотой байжээ [20, 21]. Мөн А витамин хүүхдийн гуурсан хоолойн багтрааны судалгаагаар ретиний хүчил амьсгалын замын хэт мэдрэгшлийг бууруулж хэт исэлдэлтийг багасгаснаар гуурсан хоолойн багтраа өвчний эсрэг хамгаалах үйлдэлтэй болохыг тогтоожээ [20, 22].

#### **Амьсгалын замын халдвар**

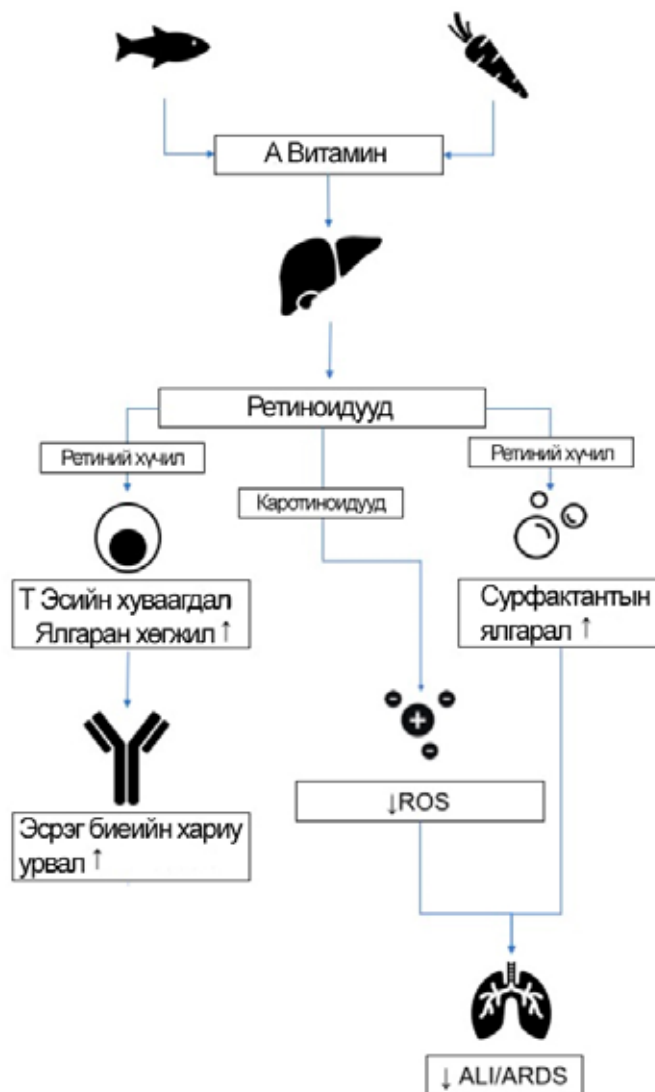
А витамин бактерийн эсрэг үйлдлийг 1928 онд тогтоосноос хойш уламжлалт нэгдлүүдийг дархлаа зохицуулагчаар хэрэглэх болсон байна [21, 23]. Сүүлийн үед хийгдсэн судалгаагаар амьсгалын замын өвчин тусах нь ерөнхий хоол тэжээлээс илүүтэй А витамин түвшинтэй холбоотой болохыг тогтоожээ [24]. Эмнэл зүйд А витамин дутагдлыг арилгаснаар эрсдэл өндөртэй өвчтнүүдэд сүрьеэгийн халдвараас сэргийлэх чадварыг нэмэгдүүлж байв. Хэдий тийм боловч өргөн цар хүрээг хамарсан судалгаагаар эерэг үр дүн илрээгүйг дурдах нь зүйтэй юм [25].

COVID-19-ийн эмгэг жамд А витамин нөлөө

Амьсгалын зам, дархлаа зохицуулга, бактерийн эсрэг үйлдлүүд нь А витамин

COVID-19 зэрэг вирусын эсрэг эмчилгээнд чухал оролцоотой байж болохыг Зураг 2-т толилуулав. Уушгины эмгэгийн зүгээс авч үзвэл цулцангийн макрофагаас IL-1 $\beta$ , IL-1-ийн рецепторын антагонистийг ялгаралтыг нэмэгдүүлэх, цаашлаад уушгинд нейтрофилийн нэвчилтийг зохицуулах замаар ретиний хүчил нь амьсгалын замын цочмог хам шинж (ARDS)-ийн эмгэг жамд эерэг нөлөө үзүүлж болох юм [26]. Түүнчлэн ретиний хүчлийг симвастатинтэй (simvastatin) хамт хэрэглэсэн, амьтан дээр хийсэн судалгаагаар амьтны уушгины эдийн нөхөн төлжилтийг нэмэгдүүлж байсан бөгөөд энэ нь уушги хэт исэлдэлтийн улмаас гэмтэх

болон нөхөн төлжих чадвар нь А витамин хамааралт механизмаар явагддагтай холбоотой байж болох юм [27, 28]. Мөн ретиноидууд интерферон хамааралт механизмаар улаан бурханы вирусын эсрэг төрөлхийн дархлаа тогтоход оролцож буйг тогтоосон байна. Ийлдсийн А витамин түүвшин бага байх нь инфлуэнза, SARS-CoV-т өртөмтгий болгож буйг хэд хэдэн өвчний загвар дээр илрүүлсэн [29]. Ийнхүү амьсгалын зам, дархлаа зохицуулгад оролцдогийн хувьд COVID-19-ийн эмчилгээнд А витаминийг бусад антиоксидантуудын хамт нэмэлтээр ууж хэрэглэх нь үр дүнтэй эсэх талаарх судалгааны ажлууд хийгдэж байна [30].



**Figure 2.** Retinoic acid and carotenoids have many important physiological effects, such as increasing T cell activity and thus improve the immune system against pathogens and viruses. Furthermore, antioxidant and surfactant-mediating properties of vitamin A derivatives may have a protective role in the pathogenesis of ARDS, a known complication of severe cases of COVID-19 [28].

**В-ийн бүлгийн витаминууд***Хүнсний эх булаг, биохимийн үүрэг*

В-ийн бүлгийн витаминууд (В1, В1, В3, В5, В6, В7, В9, В12) нь усанд уусдаг шинж чанартай (Хүснэгт 1). Эдгээр нь химийн бүтцийн хувьд ялгаатай боловч амьтан, ургамлын гаралтай бүтээгдэхүүнд дангаар бус хамтаар агуулагдах нь олонтаа.

Судалгаагаар В-ийн бүлгийн витаминууд цитокин/химокин-ийг зохицуулах мөн өвчний эмгэг жамын механизм, үрэвсэлд оролцож буй дархлааны эсүүдтэй харилцан үйлчлэлцэж байж болох юм гэжээ [31]. Тиамин нь бусад В-ийн бүлгийн витаминуудын адилфосфоржсон хэлбэрээр коферментийн найрлагадоржнүүрсус, өөх тос, уургийн солилцоонд оролцсоноор бие махбодод энерги үүсгэдэг. Дутагдлын үед тосны

дээд хүчил, холестерол зэрэг мембраны бүтцэд зайлшгүй шаардлагатай нэгдлүүд нийлэгжиж чадахгүй болсноор мэдрэлийн эрхтэн тогтолцоо хямарна. Мэдрэлийн эсэд В1 дутагдах үед IL-1, IL-6, COX-2, TNF-α гэх мэт үрэвслийн урьдал үеийн медиаторуудын ялгаралт нэмэгдэж мэдрэлийн эсийн гэмтэл болсноор Wernicke's энцефалопати, Корсакоффын хам шинжид хүргэдэг [32]. В2 витамин (рибофлавин) дархлаа зохицуулгын нөлөөтэй бөгөөд дутагдлын үед үрэвслийн урьдал үеийн генийн экспрессийг нэмэгдүүлдэг [31]. Ниацин (PP) цулцангийн макрофаг эсэд TNF-α, IL-6, IL-1β-гисэлдүүлэх мөн NF-κB-ийн идэвхжлийг дарангуйлах нөлөөтэй [33]. Мөн В7 витамин буюу биотин үрэвслийн урьдал үеийн цитокины ялгаралтад нөлөөлснөөр дархлаа зохицуулгын үүрэг гүйцэтгэдэг байна [34].

**Table 1. Biochemical role of the B vitamins**

<b>В витамин</b>	<b>Нэршил</b>	<b>Химийн бүтэц</b>	<b>Биохимийн үүрэг</b>	<b>SARS-CoV-2 цар тахалтай холбоотой судалгааны эшлэл</b>
B1	Тиамин		Нүүрсус, аминхүчлийн катаболизмд оролцоно	Сепсистэй өвчтөнүүдэд тиаминийг (өндөр тунгаар С витамин болон кортиокостеройдын хамт) судсаар тарьж хэрэглэх нь нас баралтаас сэргийлсэн [35]
B2	Рибофлавин		Флавопротеинийн ферментэт урвалуудад оролцоно	Рибофлавин болон хэт ягаан туяа нь хүний сийвэнд MERS-CoV-ийн титрийг үр дүнтэйгээр бууруулсан [36]
B3	Ниацин (никотины хүчил), никотинамид		Маш олон төрлийн бодисын солилцооны урвалуудад оролцоно	Никотинамид SARS-CoV-2 протеазатай холбогдох авцаал чанартай болох нь тогтоогдсон [37]
B5	Пантотений хүчил		Коэнзим А	Одоогоор байхгүй

B6	Пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин	Маш олон төрлийн бодисын солилцооны урвалуудад оролцоно	Одоогоор байхгүй
B7	Биотин	Глюконеогенез, тосны дээд хүчлийн нийлэгжилтэнд шаардлагатай карбоксилжуулагч ферментийн найрлагад оролцоно	Одоогоор байхгүй
B9	Фолийн хүчил	Эсийн хуваагдлын үед ДНХ-ийн нийлэгжилтэнд оролцоно	Фолийн хүчил SARS-CoV-2 протеазатай холбогдох авцаал чанартай болох нь тогтоогдсон[38]
B12	Кобаламин, Цианокобаламин, метилкобаламин	ДНХ, өөхний дээд хүчил, аминхүчлийн солилцоонд оролцоно	B12 витамин SARS-CoV-2 протеазатай холбогдох авцаал чанартай болох нь тогтоогдсон[37]

### Үйлдлийн механизм

B6, B12 витамин, фолийн хүчил нь төрөлхийн болон өвөрмөц дархлаа тогтолцоонд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Дутагдлын үед дархлаа суларч болно. B6 витамин Т-лимфоцитийн ялгаран хөгжил, үйл ажиллагааг бууруулж цитокин/химокиний ялгаралтыг бууруулдаг [31, 39]. Фолийн хүчил дутагдахад мегалобласт хэлбэрийн цус багадалт, өсөлт хөгжил удаашрах, Т-эсийн ялгаран хөгжил буурах, дархлаа дутмагшил бий болсноос халдварт өртөмхий болдог [40]. Ахмад настангуудад шимэгдэлт алдагдсантай холбоотой B12 витамин дутагдал түгээмэл тохиолдох ба цитокин, өсөлт хөгжлийн хүчин зүйлийн алдагдалд хүргэдэг [40, 41]. Мөн гепатитийн С вирус эсрэг хариу урвалд B12 витамин нэмэлтээр хэрэглэх нь үр дүнтэй байжээ [42].

### Амьсгалын замын халдвар

Тиамин эсийн митохондрид пируватаас Ацетил-Коэнзима (Ацетил-КоА) үүсэх урвалыг түргэсгэдэг пируватдегидрогеназын кофакторын үүргийг гүйцэтгэдэг. Тиаминий түвшин хангалтгүй үед пируват ацетил-КоА-д хувирах урвал саатсанаар хүчилтөрөгчгүй орчны исэлдэлт давамгайлж ийлсдийн сүүний

хүчлийн хэмжээ нэмэгдэж бодисын солилцооны хүчилшил үүсэх нөхцөл болно [43]. Ниацин болон тиамин нь НАДФН-ийн үүсэлт мөн антиоксидант тогтолцоонд чухал үүрэгтэй глутатионы мөчлөгт оролцдог [44]. Судалгаагаар тиамин (6 цаг тутамд 200 мг), С витамин (6 цаг тутамд 1500 мг), гидрокортизон (6 цаг тутамд 50 мг)-оор үжилтэй өвчтөнүүдийг эмчлэхэд эд, эрхтний гэмтэл багасч нас баралт мөн буурч байжээ [35]. Fimognari нарын судлаачид уушгины архаг бөглөрөлт өвчний үед фолийн хүчил, B12 витамин түвшин бага байдгийг илрүүлсэн боловч нэмэлтээр хэрэглэх нь өвчний шинж тэмдгийг бууруулаагүй, уушгины үйл ажиллагаанд эерэгээр нөлөөлөөгүй болохыг дурдсан байна [45, 46].

### COVID-19-ийн эмгэг жамд В-ийн бүлгийн витамин нөлөө

Коронавирус 3-С-төст протеаза (M-pro), папаин-төст протеаза (PL-pro)-г кодолдог бөгөөд SARS, MERS-ийн цар тахлын үед эдгээр уургууд эмчилгээний гол бай молекул болж байсан юм [47]. SARS-CoV-2-ийн M-pro уургийн талст бүтцийг тогтоож түүний эсрэг эмийн үйлдлийг судалсан байна. Энэхүү судалгаагаар холбогдох чадвар өндөртэй эмийн бодисыг таамаглах

зорилгоор лигандын холбогдох чадвар, гидрофоб харилцан үйлчлэл, устөрөгчийн холбооны хүчийг үнэлэхэд В12 витамин 4-р байранд, никотинамид 6-р байранд оржээ [37]. Өөр нэгэн судалгаагаар М-pro уурагтай фолийн хүчил идэвхтэй төвөөрөө устөрөгчийн холбоо үүсгэж болохыг тогтоож цаашдын эмчилгээний стратегид тусгах боломжтой талаар дурдсан байна [38].

### С витамин

#### Хүнсний эх булаг, биохимийн үүрэг

С витамин буюу аскорбины хүчил нь усанд уусдаг норадреналины нийлэгжилт, пептид дааврын амиджих урвал, коллагений гидроксилжилт, карнитиний бионийлэгжилт, тирозины солилцоо, гистоны деметилжилт гэх мэт маш олон төрлийн урвалд кофакторын үүрэг гүйцэтгэдэг [48]. Залгиур эсийн залгилтийг нэмэгдүүлэх, лейкоцитийн хемотаксис, Т-лимфоцит ялгаран хөгжил зэрэг дархлаа тогтолцоонд ч өргөн оролцдог. Мөн антиоксидант тогтолцоонд исэлдэн ангижрах урвалд ордог [49].

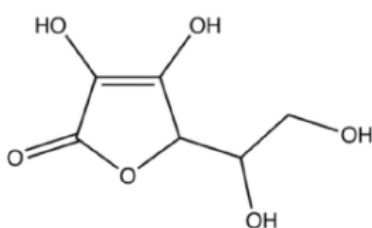


Figure 3. Structure of vitamin C, ascorbic acid

#### Үйлдлийн механизм

1933 онд анх нийлэгжүүлж гарган авснаас хойш С витаминг эмчилгээний практикт өргөн хэрэглэж байгаа билээ [50]. С витамин вирусын эсрэг шууд нөлөөлөх ба интерфероны ялгаралтыг нэмэгдүүлж, өвөрмөц болон төрөлхийн дархлаанд ч нөлөөлдөг.

Бактер, вирусын эсрэг залгиур эсүүдээс хүчилтөрөгчийн урвалжит нэгдлүүд (ROS) ялгардаг. Гэтэл энэ нь өөрийн эд эсүүдийг эмгэгшүүлэх нэг хүчин зүйл болдог ба зарим вирус, бактерийн халдварын эмгэг жамын эрсдэлт хүчил зүйл болох талтай [51]. Амьтны загварт хийгдсэн судалгаагаар С витамин NF-κB-ийн идэвхжлийг дарангуйлах замаар үрэвслийн цитокины ялгаралт, хүчилтөрөгчийн урвалжит нэгдлүүдийг ангижруулах замаар саармагжуулж байжээ [52].

#### Амьсгалын замын халдвар

Витамин С гаж нөлөө байхгүй гэж үздэг хэдий ч өндөр тунгаар судсаар тарьж хэрэглэх үед бөөрний чулуу үүсэх аюултай байдаг [53, 54]. Өртөг багатай, аюулгүй, ач холбогдол өндөртэй учир амьсгалын замын халдварын үед ихээхэн хэрэглэгддэг. Cochrane нарын плацебо хяналтат эмнэл зүйн туршилт судалгаагаар ханиаднаас сэргийлэх, эмчлэх зорилгоор 200 мг/хоног тунгаар ууж хэрэглэх үед нийт хүн амын дунд тохиолдол буураагүй хэдий ч 6-8г/хоног тунгаар хэрэглэхэд өвчний хугацаа богиносох болон хүндрэл бага үүсч байсан бол, хоногт 8г тунгаар хэрэглэсэн хүмүүсийн 46%-д шинж тэмдэг илрэлгүй 24 цаг болсон байжээ [55].

Амьсгалын замын цочмог халдварын загвар үүсгэсэн харханд хийсэн судалгаагаар витамин С нь ийлдсийн TNF-α, IL-1β-ийн түвшинг бууруулж супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионыг идэвхжүүлэх нөлөөтэй байсан нь антиоксидант шинж чанартай болохыг харуулж байна [56]. Түүнчлэн витамин С уушгины алвеолын бичил судасны суваг уургууд болох аквапорин-5, натрийн суваг уураг, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATФазашахуургын генийн идэвхжлийг өдөөх замаар уушгины хучуур эдийн үйл ажиллагааг дэмжих нөлөө үзүүлдэг аж [57].

#### COVID-19-ийн эмгэг жамд С витамин нөлөө

Амьсгалын замын цочмог халдварын үед эмчилгээнд хэрэглэх боломжтой хувьд С витамин COVID-19-ийн эсрэг үр дүнтэй эсэх талаар судалгааны ажлууд эхний шатандаа явж байна [58, 59]. Хүчирхэг антиоксидант шинж чанартай, вирусын эсрэг үйлдэлтэй хэдий ч COVID-19-ийн эмгэг жамд хэрхэн нөлөөлж буй, талаарх батлагдсан үр дүн одоогоор эцэслэн гараагүй байна [60].

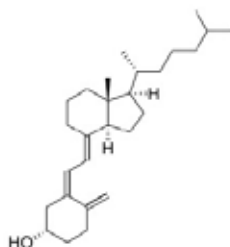
Коронавирусын халдварын үед С витамин судсаар өндөр тунгаар тарьж хэрэглэх нь цитокин хэт их ялгарах эрсдэлийг бууруулдаг болохыг Alberto нарын судлаачид тогтоосон байна [61]. АНУ-ын уушгины эмч, сэхээн амьдруулах тасгийн эмч нарын мэдээлснээр витамин С-г өндөр тунгаар буюу 1500 мг (өдөрт 4 удаа)-аар судсаар тарьж хэрэглэсэн үйлчлүүлэгчдэд биеийн байдал эрс дээрдсэн гэжээ [62]. Үүнээс гадна хэд хэдэн эмнэлзүйн судалгаа үр дүнгээ хүлээж байгаа хэдий ч шинэ титэмт вирусын халдварын үед судасны ханын гэмтэл, эд эсэд чөлөөт радикал ихээр үүсдэг тул түүнийг саармагжуулах, судасны ханын нэвчимхий чанарыг бууруулах үүднээс С витаминг өндөр тунгаар (1-8г) эмчилгээнд

өргөн хэрэглэж байна [63-66].

## Д витамин

### Хүнсний эх булаг, биохимийн үүрэг

Д витамин (зураг 4) эрдсийн, тэр дундаа кальци, магни, фосфорын гемостазд оролцдог, тосон уусдаг нэгдэл юм. Дутагдал нь ясны сийрэгжилт, остеомаляци, сульдаа өвчний шалтгаан болдог [67]. Д витамин буюу холекальциферолыг загасны тос, өндөгний шар гэх мэт хоол хүнснээр авдаг бөгөөд арьсан доор дегидрохолекальцифролоос хэт ягаан туяаны нөлөөгөөр арьсан доор үүсдэг. Холекальциферол нь гидроксилжиж 25-ОН-витамин Д (кальцидиол), 1,25-ОН-витамин Д (кальцитриол) буюу биологийн идэвхт хэлбэрт шилжинэ [68].



**Figure 4. Structure of vitamin D3, cholecalciferol**

### Үйлдлийн механизм

Д витаминзөвхөн эрдсийн солилцоонд оролцоод зогсохгүй хэрхэн дархлаа тогтолцоонд зохицуулгын үүрэгтэй оролцож буйг сүүлийн жилүүдэд хийгдсэн судалгаагаар сонирхох болсон байна. Хэд хэдэн судалгаагаар Д витамин дутагдал нь дархлал хомсдлын вирус [69, 70], сүрьеэ [71] гэх мэт олон тооны бактери, вирусын халдварын хүндрэлтэй холбоотой болохыг тогтоожээ. Д витамин нэмэлтээр хэрэглэх үед амьсгалын дээд замын цочмог халдварын эрсдэл буурч байсан учир COVID-19-ийн эсрэг хариу урвалд Д витамин оролцож болох юм гэж үзэж байна.

Д витамин бактери эсрэг үйлдэл үндсэн 3 механизмаар тайлбарлагддаг: Байгалиас заяасан хамгаалах хоригийг бэхжүүлэх, эсийн төрөлхийн дархлааг дэмжих, өвөрмөц дархлааг нэмэгдүүлэх [72], хучуур эдийн эс завсрын наалдуулах шинж чанар бүхий уургууд, чагтан холбоос, эс завсрын холбоосыг Д витамин бэхжүүлснээр амьсгалын дээд замын вирусын халдвараас сэргийлдэг гэж үздэг [73], мөн дефенсин, кателицидиний ялгаралтыг нэмэгдүүлснээр эсийн төрөлхийн

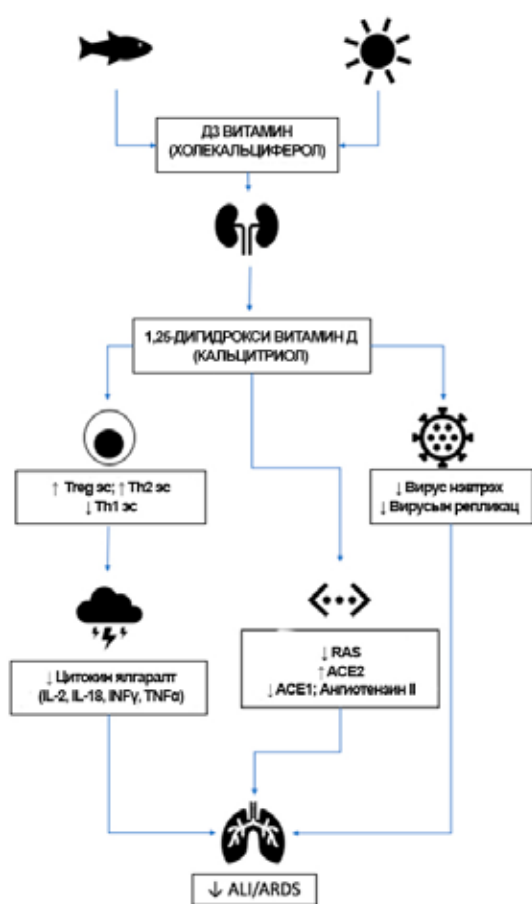
дархлааны хариу урвал эрчимжих бөгөөд Д витамин вирусын эсрэг шууд үйлдэлтэй болох нь ч тогтоогдсон юм [74, 75]. Үүгээр ч зогсохгүй вирусын репликацийг бууруулж буйг амьтны болон эмнэлзүйн туршилт судалгааны үр дүн харуулсан байна [76].

### Амьсгалын замын халдвар

Бактерийн гаралтай уушгины хурц гэмтэл болон амьсгалын замын цочмог хам шинжийн үед Ренин-ангиотензин-альдостероны тогтолцоонд (RAS), тухайлбал ангиотензин хувиргагч энзим 1, 2 (ACE1, 2)-ийн ялгаралтанд нөлөөлснөөр Д витамин өвчний явцад эерэг нөлөө үзүүлж буйг амьтны загвар дээр тодорхойлжээ [77]. Бактерийн гаралтай уушгины цочмогэмгэгийн нэг чухал эмгэг жамын хүчин зүйл нь цулцангийн мембраны нэвчимхий чанар ихсэх бөгөөд энэ үед уушгины хаван, гипокси, уушгины даралт ихсэлтэнд хүргэдэг. ACE2 ангиотензин II-ийг идэвхгүйжүүлдэг учир RAS-ийн сөрөг зохицуулагч юм. Иймээс амьсгалын замын цочмог хам шинжийн үед ACE2 хамгаалах үйлчилгээтэй бөгөөд уушгины нэвчимхий чанарт зохицуулагчийн үүрэгтэй оролцдог байж болохыг амьтны загварт хийгдсэн судалгаа харуулжээ [78]. Хархан дээр хийгдсэн судалгаагаар кальцитриол уушгины ACE2-ийн ялгаралтыг нэмэгдүүлэх, ренин, ангиотензин II-ийг дарангуйлах үйлдэлтэй байсан нь Д витамин амьсгалын замын цочмог хам шинжийн явцад оролцдог байж болохыг харуулж байна. Мөн Д витамин нэмэлтээр ууж хэрэглэх нь амьсгалын дээд замын вирусын болон бактерийн халдвараас сэргийлэх үйлдэлтэй ба энэхүү үйлдэл нь өдөр тутам болон долоо хоног бүр хэрэглэх үед улам хүчтэй болж байв [79].

### COVID-19-ийн эмгэг жамд Д витамин нөлөө

Бактерийн эсийн ханыг бүрдүүлэгч липополисахарид (LPS)-аар амьсгалсны дараа Д витамин дутагдалтай хүмүүст хөнгөн зэргийн дутагдалтай хүмүүстэй харьцуулахад цулцангийн үрэвсэл (IL-1B) мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байна [80]. Түүнчлэн, Д витамин дутагдал нь COVID-19-ийн нас баралт, өвчний хүндрэл явцыг ужигруулж магадгүй гэсэн таамаглалууд нэмэгдсээр байна [81, 82]. Дэлхийн бөмбөрцгийн хойд болон өмнөд хагаст COVID-19-ийн нас баралтын түвшин харилцан адилгүй байгаа нь Д витамин шинэ коронавирусын эмгэг жамд оролцдог байх бүрэн боломжтойг харуулж байна [83]. Д витамин биохимийн болон дархлаа тогтолцоонд хэрхэн оролцдог талаар зураг 5-д толилуулав.



**Figure 5. Mechanism of action of vitamin D against COVID19. Vitamin D affects the immune system by increasing activity of Treg, Th2 and reducing cytokine secretion that is thought to be a key pathogenic mechanism in ARDS. Other speculated roles include the protection against lung injury through modulating the pulmonary renin-angiotensin system and reducing viral entry and replication.[28].**

**Е витамин**

Хүнсний эх булаг, биохимийн үүрэг

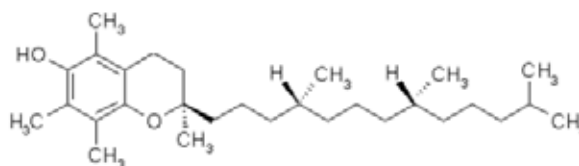
Е витамин 4 токоферол (α-, β-, γ-, δ-токоферол), 4 токотриенол (α-, β-, γ-, δ-токотриенол) гэсэн 8 изоформоос тогтох бөгөөд эсийн мембрант байгууламжийн найрлагад оролцдог тосонд уусдаг нэгдэл юм. Изоформууд хоорондоо шилждэггүй, хүнд зөвхөн α-токоферол биологийн үүрэг гүйцэтгэдэг. α-токоферол бүх төрлийн самар, шош, авокадо, наранцэцэгийн үрэнд агуулагддаг.

Е витамин нарийн гэдэсний ханаар шимэгдэж тунгалгийн замаар хиломикронтой холбогдон зөөгдөж улмаар цусанд орно [84]. α-токоферолыг биологийн идэвхт нэгдэл гэж үзэх боловч токотриенол пероксидийн

радикалыг хоргүйжүүлэх, липидийн хэт исэлдэлтээс сэргийлэх гэх мэт антиоксидант шинж чанараар илүү болох нь хархан дээр хийгдсэн судалгаагаар тогтоогдсон байна. Хэдий тийм боловч токотриенолын судалгаа маш бага хувийг эзэлдэг [85, 86].

**Үйлдлийн механизм**

Е витамин чөлөөт радикал, хүчилтөрөгчийн урвалжит нэгдлүүдийг хроманы цагираг дахь устөрөгчийн ионоор ангижруулах замаар хоргүйжүүлэх үүрэгтэй хүчирхэг антиоксидант юм (зураг 6). Бодисын солилцооны дүнд үүссэн чөлөөт радикалууд эсийн мембраны ханаагүй тосны хүчлүүдийн хэт исэлдэлтэнд хүргэдэг[87].



**Figure 6. Structure of vitamin E,(2'R, 4'R, 8'R)-tocopherol.**

Е витамин амьтан болон хүнд дархлааны хариу урвалыг дараах механизмуудаар нэмэгдүүлдэг: (1) Азотын ислийн үүсэлт багасах улмаар простагландин E2-ийн түвшин буурах мөн цагираг оксигеназа-2-ыг(COX-2) дарангуйлагдах, (2) Т-лимфоцитийн дохио дамжилт эхлэх, (3) Th1/Th2-ийн харьцааг зохицуулах (Зураг 6) [88].

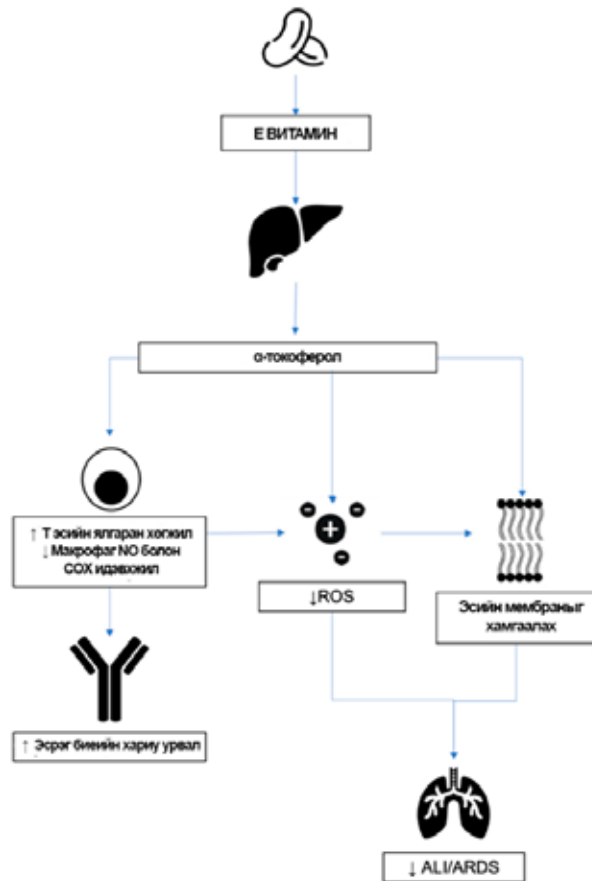
Эдгээрээс гадна протеинкиназа С (ПКС)-д нөлөөлөх замаар дархлаа зохицуулгын үүрэг гүйцэтгэдэг. ПКС-г дарангуйлах нь моноцит, макрофаг, нейтрофил, гөлгөр булчингийн эсүүдийн ялгаран хөгжилд нөлөөлөөд зогсохгүй нейтрофил, макрофаг эсэд супероксидийн чөлөөт радикалын ялгаралтыг бууруулдаг [89].

**Амьсгалын замын халдвар**

Эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар Е витаминыг нэмэлтээр хэрэглэх нь амьсгалын дээд замын халдварын үед эерэг нөлөөтэй болохыг тогтоосон байна. 617 хүнийг санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон өдөр бүр 200 IU Е витаминыг 1 жилийн хугацаанд хэрэглэх нь амьсгалын дээд замын халдварын тохиолдлыг бууруулсан боловч доод замын халдварыг бууруулаагүй байна [90]. Амьсгалын замын цочмог хам шинжийн үед судасны нэвчимхий чанар нэмэгдсэнтэй холбоотой уушигны алвеолд уураг хуримтлагдан уушигны хаван огцом ихэсдэг. Эмгэг жамын эхний үе шатыг экссудат үе шат гэж нэрлэнэ.



Хавсрага идэвхжсэнээр гранулоцитийн ялгаралт нэмэгдэж ROS-ийгялгаруулж эхлэх ба үүний үр дүнд эсийн мембраны хэт исэлдэлт эрчимжиснээр нэвчимхий чанар алдагдан бүтцийн өөрчлөлтөнд ордог байна [91]. Энэ нь сийвэнгийн уургийн нэвчилт ихэссэнтэй холбоотой уушгины паренхимд мөн тодорхойлогдсон ба харин  $\alpha$ -токоферолын хэмжээ буурсан байжээ [92].



**Figure 7. The effect of vitamin E against COVID-19. Its antioxidant properties stabilize cell membranes and stimulate adaptive immune responses to protect against respiratory viral infections.**

COVID-19-ийн эмгэг жамд E витамин нөлөө COVID-19-ийн халдвар нь бусад амьсгалын замын вирус халдварын ижил дархлаа суларсан, архаг хууч өвчинтэй болон ахмад настангуудад илүү хүндээр илэрнэ. Нас ахихын хэрээр дархлаа тогтолцооны идэвхи сулардаг. Энэхүү бууралтын үед E витамин хэрэглэх нь IL-2, нейтрофил, NK эсийн нөлөөгөөр T лимфоцит эсийн хариу урвал эрчимжихийг нэмэгдүүлдэг байна [93].

Оксидант-антиоксидантын харьцаа алдагдаж, өөх тосны хэт исэлдэлт нэмэгдэх, мембрант

байгууламжийн үйл ажиллагаа алдагдах нь COVID-19-ийн халдварын үед илэрдэг. Цулцангийн гэмтэл, мембран гиалинжих, уушгины хаван зэрэг шинжүүд ч мөн хүнд үед илэрдэг. E витамин хэрэглэх нь энэхүү харьцааг тэнцвэржүүлэх, антиоксидантын үүсэлтэнд эерэгээр нөлөөлөх болохтой юм [39, 94].

### Дүгнэлт

Хэдийгээр COVID-19-ийн эмчилгээнд витаминг нэмэлтээр хэрэглэх нь ямар үр дүнтэй болох талаар эмнэлзүйн судалгаа бүрэн хийгдэж дуусаагүй боловч витамин биохимийн үүрэг, халдварт өвчний үеийн эмнэлзүйн туршилт судалгаа, амьсгалын замын цочмог халдварын эмчилгээнд хэрэглэж болох талаар олон улсад хийгдсэн судалгааны маш олон үр дүн байгаа билээ.

Витаминыг коронавирусын цартахлын эсрэг хариу арга хэмжээ гэж хэлэх нь үндэслэлгүй хэдий ч амьсгалын замын халдвар, эрчимт эмчилгээний нөхцөлд урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ авах эсвэл дэмжих эмчилгээнд үүрэг гүйцэтгэж болохыг нотолж буй шинэ баримтууд бий болсоор байна.

Эмнэл зүйн туршлага бүрэн бүрэлдээгүй, урьд өмнө тохиолдож байгаагүй энэ шинэ халдварын үед нийт хүн ам витамин, шим тэжээлийн бодисоор баялаг хоол хүнс түлхүү хэрэглэх нь хэрэгжүүлж болохуйц ухаалаг шийдвэрийн нэг мөн хэмээн итгэж байна.

### Ашигласан ном зүй

1. Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020. 395(10224): p. 565-574.
2. Duffy, S., Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol*, 2018. 16(8): p. e3000003.
3. Zhou, F., 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): p. 1054-1062.
4. Chen, Y. and L. Li, SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(5): p. 515-516.
5. Ng, W.H., X. Liu, and S. Mahalingam, Development of vaccines for SARS-CoV-2. *F1000Research*, 2020. 9: p. F1000 Faculty Rev-991.

6. Д.Энэбиш, Биохими. 2000. 120.
7. Lefebvre, P., et al., Transcriptional Activities of Retinoic Acid Receptors, in *Vitamins & Hormones*. 2005, Academic Press. p. 199-264.
8. Tanumihardjo, S.A., Vitamin A: biomarkers of nutrition for development. *Am J Clin Nutr*, 2011. 94(2): p. 658s-65s.
9. Tang, G., Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(5): p. 1468s-1473s.
10. Senoo, H., et al., Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative – past, present and future. *Cell Biology International*, 2010. 34(12): p. 1247-1272.
11. Dao, D.Q., et al., Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant? *The Journal of Physical Chemistry B*, 2017. 121(40): p. 9348-9357.
12. McGrane, M.M., Vitamin A regulation of gene expression: molecular mechanism of a prototype gene. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2007. 18(8): p. 497-508.
13. Conaway, H.H., P. Henning, and U.H. Lerner, Vitamin A Metabolism, Action, and Role in Skeletal Homeostasis. *Endocrine Reviews*, 2013. 34(6): p. 766-797.
14. Fiedor, J. and K. Burda, Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, 2014. 6(2): p. 466-88.
15. Jørgensen, M.J., et al., The effect of vitamin A supplementation and diphtheria–tetanus–pertussis vaccination on parasitaemia in an experimental murine malaria model. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011. 43(4): p. 296-303.
16. Benn, C.S., Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? *Dan Med J*, 2012. 59(1): p. B4378.
17. Hollm-Delgado, M.G., et al., Vitamin A supplements, routine immunization, and the subsequent risk of Plasmodium infection among children under 5 years in sub-Saharan Africa. *Elife*, 2015. 4: p. e03925.
18. Jayawardena, R., et al., Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*, 2020. 14(4): p. 367-382.
19. Paiva, S.A., et al., Assessment of vitamin A status in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996. 64(6): p. 928-934.
20. Arora, P., V. Kumar, and S. Batra, Vitamin A status in children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2002. 13(3): p. 223-226.
21. Green, H.N. and E. Mellanby, VITAMIN A AS AN ANTI-INFECTIVE AGENT. *British Medical Journal*, 1928. 2(3537): p. 691.
22. Riccioni, G.; Barbara, M.; Bucciarelli, T.; di Ilio, C.; D'Orazio, N. Antioxidant vitamin supplementation in asthma. *Ann Clin Lab Sci* 2007, 37, 96–101.
23. Villamor, E. and W.W. Fawzi, Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005. 18(3): p. 446.
24. Sommer, A., J. Katz, and I. Tarwotjo, Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1984. 40(5): p. 1090-1095.
25. Karim, T., M. Muhit, and G. Khandaker, Interventions to prevent respiratory diseases - Nutrition and the developing world. *Paediatr Respir Rev*, 2017. 22: p. 31-37.
26. Hashimoto, S., et al., Retinoic acid differentially regulates interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist production by human alveolar macrophages. *Leukemia Research*, 1998. 22(11): p. 1057-1061.
27. Yang, C., et al., Retinoic acid promotes the endogenous repair of lung stem/progenitor cells in combined with simvastatin after acute lung injury: a stereological analysis. *Respiratory Research*, 2015. 16(1): p. 140.
28. Jovic, T.H., et al., Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? 2020. 12(9).
29. Litonjua, A.A., Fat-soluble vitamins and atopic disease: what is the evidence? *Proc Nutr Soc*, 2012. 71(1): p. 67-74.
30. U.S. National Library of Medicine. Anti-Inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation in COVID-19 (ONSCOVID19). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323228> (accessed on 21 August 2020).
31. Spinass, E., et al., CROSSTALK BETWEEN VITAMIN B AND IMMUNITY. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015. 29(2): p. 283-8.
32. Neri, M., et al., Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-

- 1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract*, 2011. 207(10): p. 652-8.
33. Zhou, E., et al., Niacin attenuates the production of pro-inflammatory cytokines in LPS-induced mouse alveolar macrophages by HCA2 dependent mechanisms. *International Immunopharmacology*, 2014. 23(1): p. 121-126.
  34. Rodriguez-Melendez, R. and J. Zemleni, Regulation of gene expression by biotin (review). *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003. 14(12): p. 680-690.
  35. Marik, P.E., et al., Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*, 2017. 151(6): p. 1229-1238.
  36. Keil, S.D., R. Bowen, and S. Marschner, Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*, 2016. 56(12): p. 2948-2952.
  37. Kandeel, M. and M. Al-Nazawi, Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sciences*, 2020. 251: p. 117627.
  38. Talia, S., B. Khedidja, and Y. Mohamed, Hispidin and Lepidine E: Two Natural Compounds and Folic Acid as Potential Inhibitors of 2019-novel Coronavirus Main Protease (2019-nCoV<sup>Mpro</sup>), Molecular Docking and SAR Study. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2020. 16: p. 1-11.
  39. Calder, P.C., et al., Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*, 2020. 12(4).
  40. Kishimoto, K., et al., Impact of folate therapy on combined immunodeficiency secondary to hereditary folate malabsorption. *Clinical Immunology*, 2014. 153(1): p. 17-22.
  41. Vogiatzoglou, A., et al., Vitamin B<sub>12</sub> status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*, 2008. 71(11): p. 826.
  42. Rocco, A., et al., Vitamin B<sub>12</sub> supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut*, 2013. 62(5): p. 766.
  43. Manzanares, W. and G. Hardy, Thiamine supplementation in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2011. 14(6).
  44. Mallat, J., M. Lemyze, and D. Thevenin, Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *Journal of Thoracic Disease*, 2016. 8(6): p. 1062-1066.
  45. Fimognari, F.L., et al., Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2009. 19(9): p. 654-659.
  46. Tsiligianni, I.G. and T. van der Molen, A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respiratory Research*, 2010. 11(1): p. 171.
  47. Hilgenfeld, R., From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*, 2014. 281(18): p. 4085-4096.
  48. Padayatty, S.J. and M. Levine, Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*, 2016. 22(6): p. 463-493.
  49. Wang, Y., et al., Ascorbate recycling in human neutrophils: Induction by bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997. 94(25): p. 13816-13819.
  50. Haworth, W.N., The constitution of ascorbic acid. *Journal of the Society of Chemical Industry*, 1933. 52(23): p. 482-485.
  51. Goode, H.F. and N.R. Webster, Free radicals and antioxidants in sepsis. *Crit Care Med*, 1993. 21(11): p. 1770-6.
  52. Chen, Y., et al., Vitamin C mitigates oxidative stress and tumor necrosis factor- $\alpha$  in severe community-acquired pneumonia and LPS-induced macrophages. *Mediators Inflamm*, 2014. 2014: p. 426740.
  53. Auer, Auer, and Rodgers, Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *European Journal of Clinical Investigation*, 1998. 28(9): p. 695-700.
  54. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004. 15(12): p. 3225.

55. Hemild, H., Vitamin C and Infections. *Nutrients*, 2017. 9(4).
56. Erol, N., et al., The Protection Potential of Antioxidant Vitamins Against Acute Respiratory Distress Syndrome: a Rat Trial. *Inflammation*, 2019. 42(5): p. 1585-1594.
57. Fisher, B.J., et al., Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012. 303(1): p. L20-32.
58. Senses, H. Vitamin C Effective Against COVID-19: Expert; Anadolu Agency: Ankara, Turkey, 2020.
59. M2 PressWIRE. Single vitamins see 166% growth as consumers look to boost immunity during COVID-19 lockdown. *Eastern Daylight Time*, 28 April 2020.
60. Mahmoudi, M.; Rezaei, N. *Nutrition and Immunity*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019.
61. Boretti, A. and B.K. Banik, Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*, 2020. 12: p. 100190-100190.
62. Simonson, W., Vitamin C and coronavirus. *Geriatr Nurs*, 2020. 41(3): p. 331-332.
63. Administration of Intravenous Vitamin C in Novel Coronavirus Infection (COVID-19) and Decreased Oxygenation <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04357782>. 2020.
64. Lessening Organ Dysfunction With VITamin C (LOVIT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274>.
65. SAFETy Study of Early Infusion of Vitamin C for Treatment of Novel Coronavirus Acute Lung Injury (SAFE EVICT CORONA-ALI) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344184>.
66. Coronavirus 2019 (COVID-19)- Using Ascorbic Acid and Zinc Supplementation (COVIDAtoZ) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342728>.
67. Lips, P. and N.M. van Schoor, The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 25(4): p. 585-591.
68. Bikle, Daniel D., Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*, 2014. 21(3): p. 319-329.
69. Beard, J.A., A. Bearden, and R. Striker, Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of Clinical Virology*, 2011. 50(3): p. 194-200.
70. Spector, S.A. Vitamin D and HIV: Letting the sun shine in. *Top. Antivir. Med.* 2011, 19, 6.
71. Campbell, G.R. and S.A. Spector, Autophagy induction by vitamin D inhibits both *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus type 1. *Autophagy*, 2012. 8(10): p. 1523-1525.
72. Rondanelli, M., et al., Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and *Echinacea* in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds—Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. 2018: p. 5813095.
73. Schwalfenberg, G.K., A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011. 55(1): p. 96-108.
74. Liu, P.T., et al., Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*, 2006. 311(5768): p. 1770.
75. Adams, J.S., et al., Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *The Journal of Immunology*, 2009. 182(7): p. 4289.
76. Martнnez-Moreno, J., J.C. Hernandez, and S. Urcuqui-Inchima, Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020. 464(1): p. 169-180.
77. Xu, J., et al., Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*, 2017. 16(5): p. 7432-7438.
78. Imai, Y., et al., Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005. 436(7047): p. 112-116.
79. Martineau, A.R., et al., Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj*, 2017. 356: p. i6583.
80. Fitzgerald, M., et al., S67 Vitamin D deficiency

- drives pulmonary inflammation in a human model of the acute respiratory distress syndrome induced by inhaled lipopolysaccharide in healthy volunteers. *Thorax*, 2015. 70(Suppl 3): p. A40-A40.
81. Panarese, A. and E. Shahini, Letter: Covid-19, and vitamin D. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020. 51(10): p. 993-995.
  82. Jakovac, H., COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2020. 318(5): p. E589-E589.
  83. Rhodes, J.; Subramanian, S.; Laird, E.; Kenny, R.A. COVID-19, vitamin D and latitude. *University of Liverpool News*, 21 April 2020.
  84. Traber, M.G., Vitamin E Regulatory Mechanisms. *Annual Review of Nutrition*, 2007. 27(1): p. 347-362.
  85. Peh, H.Y., et al., Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016. 162: p. 152-169.
  86. Serbinova, E., et al., Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Radical Biology and Medicine*, 1991. 10(5): p. 263-275.
  87. Bieri, J.G., L. Corash, and V.S. Hubbard, Medical Uses of Vitamin E. *New England Journal of Medicine*, 1983. 308(18): p. 1063-1071.
  88. Lee, G.Y. and S.N. Han, The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 2018. 10(11).
  89. Traber, M.G. and J. Atkinson, Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007. 43(1): p. 4-15.
  90. Meydani, S.N., et al., Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2004. 292(7): p. 828-836.
  91. Wong, C., J. Flynn, and R.H. Demling, Role of Oxygen Radicals in Endotoxin-Induced Lung Injury. *Archives of Surgery*, 1984. 119(1): p. 77-82.
  92. Takeda, K., et al., Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 1984. 12(11).
  93. Meydani, S.N., et al., Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *Jama*, 1997. 277(17): p. 1380-6.
  94. Beck, M.A., J. Handy, and O.A. Levander, Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends in Microbiology*, 2004. 12(9): p. 417-423.