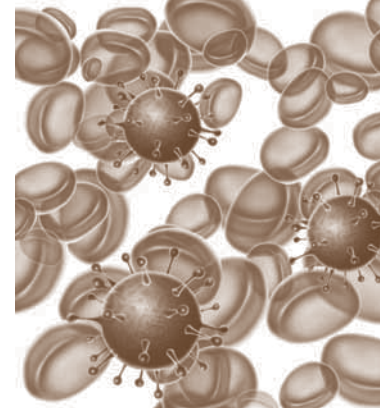


# Особенности стероидного профиля слюны у пациентов с COVID-19



Калинченко С.Ю.<sup>1</sup>,  
Иванов С.Ю.<sup>1, 2</sup>,  
Бороздкин Л.Л.<sup>2</sup>,  
Шурмутов А.Р.<sup>2</sup>,  
Терушкин Р.А.<sup>1</sup>,  
Исаев А.Н.<sup>3</sup>,  
Аветисян А.Р.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва

<sup>3</sup> ООО «ДНКМ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125009, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем безопасного развития атомной энергетики Российской академии наук, 115191, г. Москва, Российская Федерация

**Материал и методы.** В исследование были включены 16 мужчин в возрасте от 28 лет до 81 года (средний возраст  $50,3 \pm 13,4$  года) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией различной тяжести, госпитализированы в апреле 2020 г. в COVID-стационар г. Москвы. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от степени тяжести течения COVID-19: 1-я группа – легкая форма течения ( $n=7$ ), 2-я группа – среднетяжелая форма течения ( $n=7$ ), 3-я группа – тяжелое течение болезни ( $n=2$ ). Все пациенты были вылечены. Помимо стероидного профиля слюны, всем пациентам был проведен тест на произвольную задержку дыхания (проба Штанге), отражающий резервные возможности легких, а также общий анализ крови. У 6 пациентов был определен витамин D методом масс-спектрометрии.

**Результаты и обсуждение.** Выявлен дефицит тестостерона у всех пациентов с COVID-19, при этом отмечена связь между снижением тестостерона и тяжестью течения заболевания: максимальное снижение тестостерона отмечалось у пациентов с тяжелым течением заболевания.

**Заключение.** Учитывая известное влияние тестостерона на синтез оксида азота, дефицит которого ведет к развитию не только инсулинорезистентности и окислительного стресса, хронической гипоксии, но и к бронхоспазму и отеку легких, необходимо включить определение стероидного профиля слюны в диагностические алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Калинченко С.Ю. – редактирование и написание статьи; Иванов С.Ю. – сбор, анализ и обработка данных пациентов, редактирование и написание статьи; Бороздкин Л.Л. – сбор, анализ и обработка данных пациентов; Шурмутов А.Р. – сбор, анализ и обработка данных пациентов; Терушкин Р.А. – сбор и анализ данных, редактирование и написание статьи; Исаев А.Н. – проведение и обработка анализов; Аветисян А.Р. – анализ и обработка данных, редактирование статьи.

**Для цитирования:** Калинченко С.Ю., Иванов С.Ю., Бороздкин Л.Л., Шурмутов А.Р., Терушкин Р.А., Исаев А.Н., Аветисян А.Р. Особенности стероидного профиля слюны у пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 54–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-54-59>  
Статья поступила в редакцию 19.05.2020. Принята в печать 02.07.2020.

**Ключевые слова:**  
COVID-19,  
стероидный  
профиль слюны,  
тестостерон,  
половые гормоны,  
гипоксия,  
витамин D, оксид  
азота

## Features of the steroid profile of saliva in patients with COVID-19

Kalinchenko S.Yu.<sup>1</sup>,  
Ivanov S.Yu.<sup>1,2</sup>,  
Borozdkin L.L.<sup>2</sup>,  
Shurmudov A.R.<sup>2</sup>,  
Terushkin R.A.<sup>1</sup>,  
Isaev A.N.<sup>3</sup>,  
Avetisyan A.R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation  
<sup>3</sup> LLC "DNKOM", 125009, Moscow, Russian Federation  
<sup>4</sup> Nuclear Safety Institute of the Russian Academy of Sciences, 115191, Moscow, Russian Federation

**Material and methods.** The study included 16 men aged 28 to 81 years (average age 50.3±13.4 years) with confirmed new coronavirus infection of varying severity, were hospitalized in April 2020 in Moscow COVID hospital. Patients were divided into three groups, depending on the severity of COVID-19: the 1<sup>st</sup> group was a mild course ( $n=7$ ), the 2<sup>nd</sup> group was a moderate course ( $n=7$ ), and the 3<sup>rd</sup> group was a severe course of the disease ( $n=2$ ). All patients were cured.

In addition to the steroid profile of saliva, all patients underwent a test for arbitrary breath holding (Stange test), which reflects the reserve capabilities of the lungs, as well as a general blood test. In 6 patients, vitamin D was determined by mass spectrometry.

**Results and discussion.** There was a testosterone deficiency in all patients with COVID-19, while there was a connection between a decrease in testosterone and the severity of the disease: the maximum decrease in testosterone was observed in patients with severe disease.

**Conclusion.** Given the known effect of testosterone on the synthesis of nitric oxide, a deficiency of which leads to the development of not only insulin resistance and oxidative stress, chronic hypoxia, but also bronchospasm and pulmonary edema, it is necessary to include the determination of the steroid profile of saliva in the diagnostic algorithms for managing patients with a new coronavirus infection COVID-19.

**Funding.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Kalinchenko S.Yu. – editing and writing an article; Ivanov S.Yu. – collection, analysis and processing of patient data, editing and writing an article; Borozdkin L.L. – collection, analysis and processing of patient data; Shurmudov A.R. – collection, analysis and processing of patient data; Terushkin R.A. – collection and analysis of data, editing and writing an article; Isaev A.N. – conducting, and processing analyzes; Avetisyan A.R. – data analysis and processing, article editing.

**For citation:** Kalinchenko S.Yu., Ivanov S.Yu., Borozdkin L.L., Shurmudov A.R., Terushkin R.A., Isaev A.N., Avetisyan A.R. Features of the steroid profile of saliva in patients with COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (4): 54–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-54-59> (in Russian)

**Received** 19.05.2020. **Accepted** 02.07.2020.

## Keywords:

COVID-19, steroid profile of saliva, testosterone, sex hormones, hypoxia, vitamin D, nitric oxide

До недавнего времени респираторные заболевания, вызванные коронавирусами, считали доброкачественными. Появление коронавируса SARS-CoV-2, приводящего к развитию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), проявляющейся у ряда пациентов тяжелой дыхательной недостаточностью с летальными исходами, поставило перед учеными новые задачи, среди которых крайне актуально детальное изучение патофизиологических процессов, включая гормонально-метаболические изменения. Это необходимо для разработки как эффективных методов лечения, так и методов профилактики.

COVID-19 необходимо рассматривать как заболевание, затрагивающее иммунную систему, при котором характерно развитие иммунопатологических реакций с агрессивной провоспалительных цитокинов, массивным образованием свободных радикалов и токсичных перекисных соединений.

Коронавирус SARS-Cov-2, стремительно ворвавшийся и изменивший жизнь всей планеты, останется с нами навсегда, так же как вирусы гриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и многие другие. В связи с этим становится актуальным выявление и проведение коррекции гормонально-метаболических нарушений не только у заболевших, но и в группах риска возможного развития тяжелого течения COVID-19. Это важно и с точки зрения разработки мер профилактики. В то же время следует иметь в виду, что использование в терапии экспериментальных методов лечения COVID-19 может приводить или усугублять гормонально-метаболические нарушения. Эмпирическое лечение COVID-19 противомаларийными препаратами хлорохин, гидроксилорохин отдельно или в сочетании с макролидами показало увеличение летальности по сравнению с пациентами, не получающими данной терапии. У пациентов, получавших данные препараты, также отмечены

серьезные, более частые нарушения сердечного ритма [1]. В настоящем исследовании было выявлено развитие на фоне и после применения хлорохина когнитивных нарушений, а также дисфории.

Иммунологию нельзя изучать отдельно от эндокринологии, поскольку любое даже клинически незначимое изменение секреции гормона сопровождается снижением секреции многих гормонов в том числе тестостерона, дефицит которого вносит значимый вклад в иммунный статус.

**Цель** – изучение особенностей стероидного профиля слюны у мужчин с подтвержденным COVID-19 различной тяжести, госпитализированных в стационар.

## Материал и методы

В исследование были включены 16 мужчин в возрасте от 28 лет до 81 года (средний возраст  $50,3 \pm 13,4$  года) с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией различной тяжести, 12 пациентов госпитализированы в апреле 2020 г. в стационар Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 1 пациент в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 1 в ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ», 1 в Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 1 в Медицинскую корпорацию «МЕДСИ» г. Москвы.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести течения COVID-19: 1-я группа – легкая форма течения ( $n=7$ ), 2-я группа – среднетяжелая ( $n=7$ ), 3-я группа – тяжелое течение болезни ( $n=2$ ).

Диагноз COVID-19 подтвержден ПЦР-диагностикой в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Компьютерную томограмму (КТ) проводили всем наблюдаемым больным в динамике: при поступлении, на 5-й день госпитализации и на 14-й день. Сатурацию кислородом капиллярной крови оценивали с помощью пульсоксиметрии 3 раза в день. Никто из наблюдаемых пациентов не находился ни на искусственной вентиляции легких, ни на экстракорпоральной мембранной оксигенации, использованы только кислородные маски. Тест на произвольную задержку дыхания (проба Штанге), отражающий резервные возможности легких, проводили ежедневно.

Стероидный профиль определяли однократно, натощак, при поступлении в стационар. Собирали ротовую жидкость. Анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии на приборе Agilent 1200, масс-детектор AB Sciex 3200. Определяли гормоны: дегидроэпиандростерон, кортизол, кортизон, прогестерон, тестостерон, эстрадиол в лаборатории ООО «ДНКМ» Научного центра молекулярно-генетических исследований (Москва).

Однократно методом масс-спектрометрии у 6 пациентов определяли уровень витамина D в крови. Исследование выполнено в лаборатории группы компаний «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Microsoft Excel. Рассчитывали  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Выявленные различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проведено описательное клиническое исследование 16 мужчин, в том числе 2 врачей, с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Анализируемая когорта разделена на 3 группы с учетом тяжести течения инфекционного процесса. Пациенты поступали в стационар на 4–5-е сутки от начала заболевания в 62% случаев, а в 38% – на 6–8-е сутки.

При легком течении болезни были выявлены следующие симптомы: повышение температуры тела до  $39^\circ\text{C}$ , мышечная слабость, чувство нехватки воздуха по ночам, потливость, сухой кашель. У 3 пациентов отмечены потеря обоняния и нейропатия язычного нерва, что сопровождалось невозможностью различать вкус пищи.

У пациентов со среднетяжелым течением при проведении КТ легких выявлена пневмония; поражение легких составляло от 15 до 50%. Помимо высокой температуры тела, потливости, сухого кашля, пациенты отмечали потерю аппетита, а у 3 пациентов развился тяжелый диарейный синдром. Все пациенты этой группы предъявляли жалобы на боль в области грудной клетки.

У пациентов 3-й группы вирусная пневмония сопровождалась развитием дыхательной недостаточности, требующей проведения неинвазивной оксигенотерапии. Накануне госпитализации отмечалось серьезное нарушение сна с развитием панических атак.

В ходе изучения показателей стероидного профиля слюны у пациентов всех 3 групп выявлено значительное снижение свободного тестостерона, зависящее от степени тяжести заболевания: чем тяжелее течение, тем ниже уровень тестостерона. У пациентов с легким течением уровень тестостерона был значительно выше и составил в среднем  $72,5 \pm 78,2$  пг/мл по сравнению с пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением, у которых средний уровень тестостерона составил  $61,9 \pm 33$  и  $45,6 \pm 5,9$  пг/мл соответственно.

Полученные данные позволяют предположить, что выявленный дефицит тестостерона в слюне больных новой коронавирусной инфекцией может быть фактором риска развития COVID-19 у мужчин и, по всей видимости, усугублять тяжесть течения инфекционного процесса.

Тестостерон – анаболический гормон, дефицит которого сопровождается развитием саркопении, в том числе саркопении диафрагмы, которая вместе с грудными мышцами осуществляет основной объем вентиляции легких. При саркопении диафрагмы происходит снижение дыхательной функции, которое, помимо негативного влияния на респираторную систему, сопровождается изменением внутрибрюшного давления и венозным застоем, что повышает риск образования тромбов.

Тестостерон стимулирует выработку оксида азота (NO) – эндогенного газа, не только участвующего в обезвреживании микробных агентов макрофагами, но и являющегося мощным вазодилататором, а также бронходилататором. Ингаляционная терапия оксидом азота в настоящее время рассматривается как перспективное направление в лечении пневмоний, обусловленных COVID-19.

При проведении теста на произвольную задержку дыхания у всех обследуемых пациентов обнаружено снижение резервных возможностей легких. Время задержки дыхания составило менее 1 мин, при этом отмечена зависимость между тяжестью течения заболевания и временем задержки дыхания. У пациентов с легким течением болезни среднее время задержки дыхания составило  $40,7 \pm 5,7$  с, со среднетяжелым –  $25,3 \pm 8,4$  с, с тяжелым –  $9 \pm 2,8$  с. Отмечена зависимость между уровнем тестостерона и временем задержки дыхания при поступлении пациентов в больницу, между средним уровнем тестостерона и средним временем задержки дыхания в зависимости от степени тяжести заболевания. Для получения достоверной значимой зависимости времени задержки дыхания и уровня тестостерона необходимы дальнейшие масштабные исследования с проведением корректного корреляционно-регрессионного анализа.

В исследование были включены 2 пациента-врача, которым тест на задержку дыхания был проведен до заболевания. Время задержки дыхания у 28-летнего пациента, у которого в дальнейшем наблюдалось среднетяжелое течение COVID-19, составило 27 с, а у 29-летнего, с развившимся в дальнейшем легким течением COVID-19, – 42 с. Сопутствующих заболеваний не отмечено. Врачи обследованы до начала работы в COVID-стационаре с целью выявления хронической гипоксии и гормональных дефицитов, которые могут приводить к снижению иммунитета, что является факторами риска возникновения инфекционных заболеваний.

Медработники, произвольно задерживающие дыхание менее 1 мин, не должны допускаться не только к работе с инфекционными больными, но и к работе с использованием средств индивидуальной защиты.

Известно, что половые гормоны увеличивают синтез кальцитриола [D-гормона, дигидрохолекальциферола  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], активируя фермент  $1\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1) в почках, поэтому дефицит тестостерона усугубляет дефицит витамина D, который участвует в дифференцировке иммунных клеток, оказывает иммуномодулирующий эффект, осуществляет иммунологический контроль, а также влияет на синтез антимикробных пептидов. В последнее время появляется все больше работ, в которых обсуждается важная роль витамина D (VD) не только в профилактике, но и в лечении COVID-19 [2–4].

У 6 пациентов (2 из группы с легким течением, 4 из группы со среднетяжелым течением) был определен уровень витамина D методом масс-спектрометрии (VD). Витамин D был снижен у всех пациентов и составил в среднем  $31,2 \pm 19,2$  нг/мл. При этом установлена связь между уровнем VD и тяжестью течения заболевания: у пациентов с легким течением COVID-19 уровень VD был значительно выше. Так, средний уровень VD у пациентов с легким течением болезни составил  $61,4 \pm 5,9$  нг/мл, а у пациентов со средней степенью тяжести –  $25,6 \pm 11,9$  нг/мл, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Известно, что рецепторы к витамину D (VDR) играют роль во врожденном и адаптивном иммунитете. Установлены следующие эффекты VD в отношении иммунной системы: он ослабляет презентацию антигена дендритными клетками,

тормозит Th1-клеточную дифференцировку и производство Th1-цитокинов, сдвигает баланс Th1-/Th2-клеточных ответов в направлении Th2-ответа, оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, способствует развитию Treg-клеток и повышению их активности [5].

Неинфекционные заболевания, связанные с дефицитом VD и VDR, включают рак, а также аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, болезнь Крона, диабет 1-го типа, рассеянный склероз и ревматоидный артрит. Инфекционные болезни, связанные с VDR, включают в первую очередь ВИЧ-инфекцию, туберкулез и проказу.

Витамин D модулирует активность интерлейкина-6, что может, по всей видимости, оказывать влияние на сезонность респираторных заболеваний [5]. В недавних работах [2, 3, 6–8] было показано, что уровень VD влияет на степень тяжести течения COVID-19. В индонезийском исследовании [2], в которое были включены 780 пациентов, показана зависимость между содержанием VD и летальностью. Проанализированы данные 212 пациентов с COVID-19. Пациенты были разделены на 4 группы: с тяжелым, среднетяжелым и легким течением болезни, а также группа пациентов, у которых установлен летальный исход. У 98% пациентов с легким течением уровень VD был  $>30$  мг/мл, в то время как у 52% пациентов с летальным исходом уровень VD был  $<20$  мг/мл [3].

Изучение результатов клинического анализа крови выявило тенденцию к лимфопении у всех пациентов. В отличие от представленных во многих работах данных [9], у наблюдаемых пациентов не обнаружено лейкопении. У пациентов с легким течением болезни уровень лейкоцитов был выше, чем у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания ( $9,3 \pm 2,41 \times 10^9/\text{л}$ ;  $5 \pm 11 \times 10^9/\text{л}$ ;  $6,4 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$  в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечено повышение скорости оседания эритроцитов: в 1-й группе –  $30 \pm 15,5$ , во 2-й –  $19,8 \pm 15$ , в 3-й –  $37,5 \pm 19,1$  мм/ч. Уровень эритроцитов у всех пациентов вне зависимости от тяжести течения заболевания был ближе к верхней границе нормы [границы нормы эритроцитов в крови  $(3,6–5,65) \times 10^{12}/\text{л}$ ]. Это, скорее всего, объясняется известным влиянием хронической гипоксии на усиление эритропоэза через повышение секреции HIFs – группы транскрипционных факторов, которые реагируют на уменьшение количества кислорода в клетках или на гипоксию [10]. Известно влияние HIF-2 на регуляцию эритропоэтина [10]. Уровень тромбоцитов, в отличие от уровня эритроцитов, у всех пациентов был на нижней границе нормы (нижняя граница нормы тромбоцитов –  $134 \times 10^9/\text{л}$ ).

## Заключение

Проведенное описательное клиническое ретроспективное исследование выявило дефицит тестостерона у наблюдавшихся пациентов с COVID-19, отмечена связь между снижением содержания тестостерона в слюне и тяжестью течения заболевания: наибольшее снижение тестостерона установлено у пациентов с тяжелым течением заболевания.

По всей видимости, дефицит тестостерона может не только являться благоприятным фоном для развития COVID-19, но и усугублять тяжесть течения болезни за счет нескольких пусковых механизмов.

Тестостерон стимулирует выработку оксида азота – эндогенного газа, не только участвующего в обезвреживании микробных агентов макрофагами, но и являющегося мощным вазодилататором, а также бронходилататором. Ингаляционная терапия оксидом азота в настоящее время рас-

сматривается как перспективное направление в лечении COVID-19-обусловленных пневмоний.

Тестостерон влияет на синтез оксида азота, дефицит которого ведет к развитию инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронической гипоксии, бронхоспазма, отека легких, и на синтез VD. В связи с этим необходимо включение определения VD и стероидного профиля слюны в диагностические алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калинченко Светлана Юрьевна (Svetlana Yu. Kalinchenko)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии с курсом холистической медицины факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: [kalinchenko@list.ru](mailto:kalinchenko@list.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>

**Иванов Сергей Юрьевич (Sergey Yu. Ivanov)** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: [svivanov@yandex.ru](mailto:svivanov@yandex.ru)

**Бороздкин Леонид Леонидович (Leonid L. Borozdkin)** – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: [lborozdkin@yandex.ru](mailto:lborozdkin@yandex.ru)

**Шурдумов Аслан Рамазанович (Aslan R. Shurmudov)** – старший лаборант кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: [shurdumov-aslan@yandex.ru](mailto:shurdumov-aslan@yandex.ru)

**Терушкин Роман Алексеевич (Roman A. Terushkin)** – врач-ординатор кафедры повышения квалификации эндокринологов ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация

E-mail: [terushkinroman@gmail.com](mailto:terushkinroman@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3103-5287>

**Исаев Андрей Николаевич (Andrei A. Isaev)** – генеральный директор лаборатории ООО «ДНКМ», Москва, Российская Федерация

**Аветисян Артур Робертович (Artur R. Avetisyan)** – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории теоретической физики ИБРАЭ РАН, Москва, Российская Федерация

E-mail: [avetis@ibrae.ac.ru](mailto:avetis@ibrae.ac.ru)

## ЛИТЕРАТУРА

- Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis // *Lancet*. 2020 May 22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) (URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620311806>)
- Raharusun P., Priambada S. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. 30 Apr 2020.
- Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). URL: <https://ssrn.com/abstract=3571484> (DOI: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>)
- Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what we can do to minimize risks // *Eur. J. Biomed*. 2020. Vol. 7, N 3. P. 432–438.
- Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // *Медицинская иммунология*. 2014. Т. 16. № 6. С. 499–530
- Silberstein M. Vitamin D. A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? // *Med. Hypotheses*. 2020. Vol. 140. Article ID 109767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109767>
- Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 988.
- Braiman M. Latitude dependence of the COVID-19 mortality rate – a possible relationship to vitamin D deficiency? 2020 May 26. URL: <https://ssrn.com/abstract=3561958>
- Wei-jie G. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *MedRxiv*. 2020.
- Peyssonaux C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) // *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 117, N 7. 1926–1932.

## REFERENCES

1. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620311806>)
2. Raharusun P., Priambada S. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. 30 Apr 2020.
3. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3571484> (DOI: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>)
4. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed*. 2020; 7 (3): 432–8.
5. Snopov S.A. Mechanisms of vitamin D action on the immune system. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2014; 16 (6): 499–530. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530> (in Russian)
6. Silberstein M. Vitamin D. A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 140: 109767. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109767>
7. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988.
8. Braiman M. Latitude dependence of the COVID-19 mortality rate – a possible relationship to vitamin D deficiency? 2020 May 26. URL: <https://ssrn.com/abstract=3561958>
9. Wei-jie G., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*. 2020.
10. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007; 117 (7): 1926–32.