

ІНОЗИТОЛ І ВІТАМІН D МОЖУТЬ ПРИРОДНИМ ЧИНОМ ЗАХИСТИТИ ВІД РИЗИКУ COVID-19 РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЛЮДИНИ ТА ЖІНОК, ЯКИМ ПРОВОДЯТЬ ДРТ*

ВСТУП

Наприкінці грудня 2019 р. місцеві заклади охорони здоров'я в Ухані (провінція Хубей, Китай) повідомили про кілька груп хворих на пневмонію невідомої етіології. Оптовий ринок морепродуктів та морських тварин був першим виявленим епідеміологічним зв'язком (Tavakoli et al., 2020).

Інокуляція бронхоальвеолярної промивної рідини, отриманої від цих пацієнтів, дозволила виділити новий коронавірус SARS-CoV-2, раніше названий 2019-nCoV, який є одноланцюговим РНК-вірусом з позитивною полярністю, оточеним оболонкою.

Захворювання COVID-19, спричинене SARS-CoV-2, може мати широкий спектр клінічних проявів, починаючи від відсутності симптомів і закінчуючи летальними наслідками внаслідок гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Пацієнти літнього віку демонстрували важчі симптоми з більшою смертністю через інфекцію нижніх дихальних шляхів та, як наслідок, летальну пневмонію. Інші часті симптоми включали лихоманку, кашель, міалгію, задишку. Симптоми можуть проявлятися поступово і можуть мимовільно зникати. Інкубаційний період варіює від 3 до 15 днів, а на другому тижні хвороба переростає в гіпоксемію, утруднене дихання та ГРДС, які потребують госпіталізації з допоміжною вентиляцією легень. Згідно з кількома дослідженнями, в більшості пацієнтів спостерігаються помірні симптоми, тоді як ускладнені та дуже ускладнені симптоми виникають приблизно у 14% та 5% інфікованих пацієнтів відповідно (Hui et al., 2020).

Поява тяжких симптомів обумовлена інтерстиціальною пневмонією, яка, ймовірно, пов'язана з активацією цитокінових каскадів із подальшою зміною легеневої тканини і наступним дихальним дистресом (Wang et al., 2020).

Тяжкий клінічний розвиток та смертність притаманні переважно чоловікам, аніж жінкам. Крім того, особи з наявними захворюваннями частіше схильні до серйозних ускладнень, особливо пацієнти старше 60 років.

Особи до 20 років мають половинний ризик інфікування COVID-19, і близько 80% з них мають безсимптомний перебіг. Цікаво, що рівень зараження та смертність у дітей нижчі. Причина може бути пов'язана з імунною системою дітей, яка не до кінця розвинена і не викликає гіперімунної реакції, характерної для дорослих (Castagnoli et al., 2020).

Незважаючи на те, що триває кілька випробувань, конкретного лікування поки не розроблено. Наукове співтовариство намагається запропонувати методи лікування для запобігання новим інфекціям та протидії симптомам, приділяючи особливу увагу ГРДС та тромбоемболії. Вагітні жінки та їхні плоди представляють популяцію з високим ризиком, і в такому випадку особлива увага до них є першорядною. Даний огляд охоплює найважливіші докази впливу COVID-19 на вагітних та можливу вертикальну передачу інфекції від матері до новонародженого. Більше того, це могло б захопити наукову спільноту дослідити використання природних сполук як можливого профілактичного лікування цієї популяції.

COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ВЕРТИКАЛЬНА ПЕРЕДАЧА ІНФЕКЦІЇ

На сьогоднішній день досліджень щодо інфікування вагітних COVID-19 мало, і вони стосуються лише невеликої кількості пацієнток. Докази вертикальної передачі досить суперечливі. Як правило, фізіологічні особливості та механічні зміни, характерні для вагітності, підвищують сприйнятливості до інфекцій, особливо коли задіяна кардіореспіраторна система, і призводять до високої частоти дихальної недостатності у таких жінок. Більше того, стан імунної системи під час вагітності характеризується превалюванням Т2-хелперів (Th-2), які особливо важливі для захисту плода. Навпаки, Т1-хелпери (Th-1) в основному реагують на інфекцію, і їх рівень під час вагітності знижується, що призводить до вразливості до вірусних інфекцій (Dashraath et al., 2020). Цікаво, що частота ускладнень, пов'язаних із COVID-19, у жінок помітно нижча порівняно з іншими вірусними інфекціями, такими як важкий ГРДС та близькосхідний респіраторний синдром (middle east respiratory syndrome, MERS) (Wong et al., 2003; Assiri et al., 2016). У будь-якому випадку, COVID-19 також корелює з такими ускладненнями плода, як викидень (2%), затримка внутрішньоутробного розвитку (10%) та передчасні пологи (39%) (Dashraath et al., 2020). Нещодавнє спостережене дослідження повідомило про цікаву теорію: автори зазнача-

M.S. BEZERRA ESPINOLA
кафедра експериментальної
медицини Римського університету
Caniënca, Systems Biology Group Lab,
Рим, Італія

M. BERTELLI
MAGI EUREGIO, Больцано,
MAGI'S LAB, EBTNA-LAB,
Роверето (Тренто), Італія

M. BIZZARRI
кафедра експериментальної
медицини Римського університету
Caniënca, Systems Biology Group Lab,
Рим, Італія

та інші автори

Контакти:
Cesare Aragona
Department of Experimental
Medicine, Sapienza University of
Rome, Systems Biology Group Lab,
Rome, Italy
email: aragonacesare@gmail.com

* Адаптований переклад статті, опублікованої в Journal of Reproductive Immunology 144 (2021): 103271.
DOI: 10.1016/j.jri.2021.103271

ють, що в порівнянні з пандемією в Непалі та Великобританії збільшується кількість внутрішньолікарняних материнських смертей і зростають кількість мертвонароджених та частота неонатальної смертності. Дослідники також припускають, що локдауни під час пандемії можуть справляти потенційно шкідливий вплив через зменшення обсягів пошуку допомоги, збільшуючи частоту несприятливих наслідків, що спостерігаються в Непалі та Великобританії (Kc et al., 2020; Khalil et al., 2020).

COVID-19 вражає клітини дихального епітелію людини через ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (АПФ-2), мембрано-зв'язуючу амінопептидазу, що діє як його мнимий рецептор. Оскільки АПФ-2 виявлений у плаценті, існує можливий ризик вертикальної передачі інфекції, подібно до того, що відбувається при ГРВІ. Ретроспективний огляд випадків 46 новонароджених від інфікованих матерів вказує на відсутність вертикальної передачі, виявляючи відсутність вірусних ізолятів у навколоплідних водах, пуповинній крові, грудному молоці та мазках із горла у новонароджених (Chen et al., 2020). Більшість із цих жінок захворіли на COVID-19 у третьому триместрі, при цьому дані про перинатальні наслідки, коли зараження відбувається на ранніх термінах вагітності, відсутні (Xu et al., 2020). Огляд Saragos-Gonzales включив 10 досліджень, що оцінювали стан здоров'я матері та новонароджених після інфікування матері на COVID-19. Отримані дані вказують на відсутність серйозних симптомів у матерів, тоді як у новонароджених спостерігався більший ступінь впливу. Зокрема повідомлялося про смерть недоношеного новонародженого від жінки, яка страждала на пневмонію, пов'язану з COVID-19.

Schwartz та співавт. описали 38 випадків народження дітей вагітними із COVID-19 з метою оцінки наслідків інфекції для матері та новонароджених. Внутрішньоматкова передача інфекції не була виявлена в жодному випадку, а зразки новонароджених, включаючи плаценту, мали негативний результат (Schwartz, 2020). Panahi та ін. дійшли висновку, що COVID-19 не впливає на новонароджених, хоча він може спричинити дистрес плода, викидень, дихальний дистрес та передчасні пологи (Panahi et al., 2020). У систематичному огляді та мета-аналізі, який включав 19 досліджень із загальною кількістю 79 жінок, повідомляється про результат інфікування різними коронавірусами під час вагітності: ГРВІ – 32,9%, MERS – 15,2%, COVID-19 – 51,9%. Понад 90% вагітних, інфікованих коронавірусом, мали пневмонію. Передчасні пологи були найбільш несприятливими наслідками вагітності, але також суттєво зростала частота викидня, гестозу, кесаревого розтину та перинатальної смерті (7–11%). Однак жодному з 41 новонародженого вірус не передався вертикальним шляхом (Di Mascio et al., 2020).

Загалом вертикальна передача від матері до дитини все ще обговорюється, а наявна інформація суперечлива. Фактично нещодавнє дослідження повідомило про 2 новонароджених, народжених від жінок з інфекцією COVID-19, які мали позитивну реакцію на вірус після пологів (Li et al., 2020). Зовсім недавнє дослідження повідомляє про вертикальну передачу інфекції з несприятливими явищами у новонароджених (Facchetti et al., 2020). Результати показали наявність експресії білка SARS-CoV-2 (S) на плаценті вагітної, новонароджений якої мав позитивний результат на вірусну РНК, і незабаром після народження в нього розвинулася пов'язана з COVID-19

пневмонія. Інфікування плаценти було пов'язане з наявністю материнських запальних клітин у міжворсинчастому просторі без ознак вілліту. У будь-якому випадку, остаточні докази вертикальної передачі SARS-CoV-2 досі відсутні.

ПРОПОНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ

Наразі офіційних терапевтичних рекомендацій щодо COVID-19 не існує, ВООЗ схвалює лише допоміжне лікування. Однак дослідники намагаються знайти терапевтичні засоби на основі вірусу та людського організму. Серед можливих підходів – антивірусні засоби, спрямовані на пригнічення реплікації вірусу або його проникнення в клітини шляхом впливу на молекулярні мішені вірусу.

Ремдесивір (GS-5734) – один із таких досліджуваних препаратів, який уперше був розроблений для лікування вірусу Ебола (Mulangu et al., 2019). Він є аналогом аденозину та інгібує транскрипцію вірусної РНК, виявляючи протівірусну активність широкого спектру з продемонстрованою ефективністю стосовно коронавірусів (Morse et al., 2020). Хоча ремдесивір не показав значного зниження смертності, він пришвидшує одужання. Будучи препаратом, який ще не пройшов повністю всі дослідження, ремдесивір не рекомендується та не схвалюється до застосування Національною комісією з охорони здоров'я (National Health Commission, NHC) Китаю та ВООЗ. Нині ремдесивір рекомендується Національними інститутами здоров'я Британії (National Institutes of Health, NIH) для важких випадків COVID-19 у госпіталізованих хворих з потребою в оксигенації.

Лопінавір/ритонавір – це комбінація інгібіторів протеази, схвалена для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Лопінавір зв'язується з вірусною протеазою і запобігає розщепленню поліпротеїну Gag-Pol, що приводить до утворення незрілих неінфекційних частинок вірусу. Під час спалаху ГРВІ в 2003 р. лопінавір мав клінічні переваги на ранній фазі захворювання, зменшивши вірусне пікове навантаження перед прогресуванням до ГРДС. На жаль, лопінавір/ритонавір не показав переваги над стандартними методами лікування щодо часу відновлення, 28-денної смертності чи усунення вірусу (Cao et al., 2020).

Рибавірин є нуклеозидним аналогом з протівірусною активністю щодо множинних РНК-вірусів, включаючи респіраторно-синцитіальний вірус та SARS-CoV. Він перешкоджає синтезу РНК-полімерази та вірусного білка (Yates and Seley-Radtke, 2019). Внутрішньовенне введення рибавірину при COVID-19 рекомендується NHC Китаю лише як допоміжна терапія до лопінавіру/ритонавіру або інтерферону, але в NIH Британії його ще не оцінили.

Запропоновані й інші засоби лікування, такі як інтерферон, кортикостероїди, внутрішньовенний імуноглобулін, уміфеновір, хлорохінфосфат, гідроксихлорохінсульфат, нітазоксанид та мезилат камостату, але наявні дані не рекомендують застосовувати ці молекули через їхню неефективність або несприятливі ефекти, які не виправдовують їхнє використання (Song et al., 2020).

Окрім визначення належної фармакологічної терапії для лікування інфекції COVID-19 та її ускладнень, наукове співтовариство працює над найшвидшим пошуком вакцини проти SARS-CoV-2.

ВІД АЛЬТЕРНАТИВНИХ ПРОТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ, СПРЯМОВАНИХ НА ЛЮДСЬКИЙ ОРГАНІЗМ, ДО СУЧАСНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ

Передача вірусу залежить від взаємодії між компонентами мембрани плазматичної клітини хазяїна (людського організму) та оболонкою вірусу. Багато природних речовин, таких як циклодекстрини і стерини, можуть зменшити заразність багатьох типів вірусів, діючи на ліпідозалежне прикріплення до людських клітин (Baglivo et al., 2020).

У літературі повідомляється про інгібуючу дію флавоноїдів, що містяться в цитрусових і помідорах (кверцетин, епікатехін, епікатехінгалат), на заразність SARS-CoV-2. Дійсно, вони спеціально націлені на двопорові канали (two-pore channels), що потенційно дозволяє запропонувати новий антивірусний підхід (Filippini et al., 2020).

Нутрицевтики описуються як харчові продукти або їх компоненти, які мають суттєву користь для здоров'я людини. В літературі переважно повідомляється про використання добавок для профілактики та лікування низки патологій, які часто пов'язані з дефіцитом певних речовин (Godswill et al., 2020). Серед них широко досліджені міо-інозитол (MI), вітаміни, аргінін, цинк, селен, кофермент Q₁₀, мелатонін та фолієва кислота. Переконливі докази продемонстрували їх ефективність у лікуванні ряду патологій, включаючи чоловіче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, імунодефіцитні стани, серцево-судинні захворювання та рак (Facchinetti et al., 2020).

МОЖЛИВИЙ ЗАХИСНИЙ ЕФЕКТ MI НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЖІНОК ІЗ COVID-19

MI є найпоширенішим стереоізомером із родини інозитолів. Це попередник інозитол-3-фосфату – вторинного месенджера кількох рецепторів, пов'язаних із G-білками (GPCRs) (Mikoshiba, 2015). Нещодавні літературні джерела зосередились на MI та його активності як вторинного месенджера інсуліну та фолікулостимулюючого гормону. MI продемонстрував багатообіцяючу роль у лікуванні порушень, що характеризуються резистентністю до інсуліну та змінами метаболізму глюкози, такими як гестаційний діабет, метаболічний синдром, а також синдром полікістозних яєчників та пов'язане з цим безпліддя (D'anna et al., 2019; Croze and Soulage, 2013; Laganá et al., 2018). На додаток до добре продемонстрованої активності MI в гінекології, останні дані показали його сприятливий ефект навіть у пульмонології: MI сприяє дозріванню декількох компонентів сурфактанту (Howlett et al., 2019). Крім того, MI задіяний в імунній відповіді за рахунок пригнічення каскаду інтерлейкіну 6 типу (IL-6) і, отже, запальної реакції. MI є специфічним даун-регулятором експресії IL-6 та фосфатидилінозитол-3-кінази, яка бере участь у передачі сигналу IL-6. Завдяки цьому механізму гальмується багато запальних процесів, що виникають внаслідок активації фосфатидилінозитол-3-кінази (Dinicola et al., 2016). Важливо, що попередні дані підтверджують гіпотезу про відповідальність IL-6 за запальну відповідь, яка призводить до захворюваності та смертності пацієнтів з COVID-19, в яких розвивається ГРДС (Gubernatorova et al., 2020). У зв'язку з цим припускається, що пацієнти з COVID-19 із високим рівнем запалення, обумовленого IL-6, можуть отримати користь від лікування MI (Bizzarri et al., 2020). Всі види активності та відносні механізми дії MI наведені в таблиці.

Таблиця. Узагальнені дані про активність та механізми дії MI та вітаміну D щодо можливого застосування проти COVID-19

Молекула	Активність	Механізм дії
MI	Протизапальна	MI знижує регуляцію експресії IL-6, що пригнічує запальну реакцію (Bizzarri et al., 2020; Dinicola et al., 2016)
	Відновлення сурфактанту	MI як попередник інозитол-фосфату стимулює вироблення сурфактанту в незрілій легеневій тканині (Howlett and Ohlsson, 2003)
	Антиоксидантна	Як циклічний багатоатомний спирт MI чинить антиоксидантну дію (Smirnof and Cumbes, 1989)
Вітамін D	Модулятор вродженої імунної відповіді	Рецептор вітаміну D безпосередньо задіяний у вірусній інфекції (Bezerra Espinola et al., 2020). Дефіцит вітаміну D корелює зі збільшенням захворюваності на вірусні інфекції (Esposito and Lelli, 2015)
	Протизапальна	Вітамін D безпосередньо модулює вироблення цитокінів, що беруть участь в активації транскрипційного фактора NF-κB (Chen et al., 2013). Послаблює синтез IL-18 (Hansdottir et al., 2008)

РОЛЬ ІНОЗИТОЛУ ДЛЯ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ

Респіраторний дистрес-синдром (РДС) через дефіцит сурфактанту є однією з найпоширеніших причин дихальної недостатності при передчасних пологах, і його частота зростає зі зменшенням терміну вагітності (Sardesai et al., 2017).

Легеневий сурфактант людини синтезується альвеолярними клітинами II типу і являє собою складну речовину, що складається з декількох фосфоліпідів, білків та інших нейтральних ліпідів, необхідних для зменшення поверхневого натягу, уникнення альвеолярного колапсу, ателектазів і дисфункції легень (Parra and Pérez-Gil, 2015). Синтез фосфатидилінозитолу, одного з компонентів сурфактанту, потребує наявності MI, і кілька досліджень повідомляють про здатність MI сприяти утворенню фосфоліпідів сурфактанту в незрілій легеневій тканині (Howlett and Ohlsson, 2003).

Кокранівський огляд підтвердив, що додаткове застосування інозитолу обумовило статистично значуще та клінічно важливе зменшення короточасних несприятливих наслідків у новонароджених (Howlett et al., 2012). Варто відзначити, що молоко має високу концентрацію інозитолу, а материнське молоко є найбагатшим його джерелом. Немовлята на грудному вигодовуванні демонструють більш високий рівень інозитолу в сироватці порівняно з дітьми на штучному вигодовуванні. Ці дані свідчать про вирішальну роль інозитолу в житті плода та в ранньому періоді новонародженого. Крім того, було продемонстровано, що інозитол і глюкокортикоїди відіграють синергічну роль у розвитку стабільності легень у плодів кролів чоловічої та жіночої статі, змінюючи фізіологічну та біохімічну реакцію незрілої легені на екзогенні глюкокортикоїди.

Виходячи з вищезазначеного, можна висунути гіпотезу про позитивну дію MI при патології легень, індукованій COVID-19, на ранній фазі інфекції або як профілактики.

Також можна припустити, що інозитол у формі аерозолу може швидко компенсувати дефіцит легеневого фосфатидилінозитолу, полегшуючи такі патологічні стани, як РДС, бронхіальна астма та хронічні обструктивні захворювання легень.

Як відомо, риніт – це запалення слизових оболонок носа, викликане переважно вірусними інфекціями та алергічними реакціями. Риніт характеризується подразненням, пов'язаним зі свербінням, чханням, ринореєю (нежиттю), з набряком слизової та відчуттям закладеності носа. Запальні процеси зменшують зволоження слизових оболонок носа, збільшуючи в'язкість слизової. Крім того, запалення призводить до збільшення проникності судин, з накопиченням рідини, набряком і, як наслідок, застійним набряком слизової. MI є активним осмолітом і може застосовуватися для зменшення закладеності носа подібно до сольових розчинів, які широко використовуються для очищення носової порожнини, полегшення видалення носового слизу та для підтримки стану гідратації (Martin et al., 1999). Більше того, запалення викликає окислювальний стрес, а риніт характеризується високим рівнем активних форм кисню (Barnes, 1990). Коли продукція активних форм кисню перевищує поглинальну здатність антиоксидантних ендогенних систем, розвивається окислювальний стрес. У цьому випадку MI може мати дуже важливу захисну активність проти окисних пошкоджень (Smirnov and Cumbes, 1989). Orthen та ін. вивчали властивості знешкодження кількох циклітолів, включаючи MI, і повідомили про вищу ефективність дезактивації гідроксильних радикалів порівняно з проліном. Дослідники дійшли висновку, що циклітоли є неферментативними гідрофільними антиоксидантами. Цей висновок свідчить про те, що циклітоли можуть потенційно діяти як інгібітори активних форм кисню (Orthen et al., 1994). Антиоксидантні властивості MI також спостерігалися у клінічній практиці. MI продемонстрував ефективність у зменшенні окислювального стресу в еритроцитах пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (Dopá et al., 2012). Таким чином, MI у формі спрею може бути призначений для симптоматичного лікування риніту як вірусного, так і алергічного походження. Всі види ефектів MI та відносні механізми дії наведені в таблиці.

ВІТАМІН D ТА ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Вітамін D – надзвичайно довго існуюча молекула, присутня в багатьох життєвих формах, від прадавніх організмів до сучасних ссавців. Вітамін D ідентифікований як такий на початку 20 століття, зараз його часто називають прогормоном. Крім синтезу вітаміну D людським організмом під дією сонячного світла, його невелику кількість (зокрема, вітамін D₂) ми отримуємо з їжею.

У своїй активній формі вітамін D вважається гормоном, який регулює метаболізм кісток і має важливе значення для розмноження людини. Він також відіграє ключову роль при вірусних інфекціях, оскільки активація рецептора вітаміну D (VDR) модулює вроджену та набуту імунну відповідь (Bezerra Espinola et al., 2020). Зокрема, активна форма вітаміну D (1 α ,25-дигідроксивітамін D) безпосередньо модулює цитокіни, які стимулюють і стимулюються активацією ядерного фактора κ B (NF- κ B) (Chen et al., 2013). Крім того, лікування вітаміном D послаблює експресію ІЛ-8 у дихальних епітеліальних клітинах, які експресують VDR в дихальних шляхах людини. Вітамін D, синтезований епітелієм легень, також може збільшити експресію антимікробних пептидів у сусідніх макрофагах та інших імунних клітинах (Hansdottir et al., 2008). Дослідження *in vitro*

довели участь вітаміну D у протівірусній відповіді – він може сприяти зменшенню запалення, що обумовлює менш важку симптоматику респіраторно-синцитіального вірусу та грипоподібних вірусних інфекцій (Hansdottir and Monick, 2011).

Епідеміологічні дані пов'язують дефіцит вітаміну D з підвищеною сприйнятливістю до ГРВІ (Monlezun et al., 2015). Отримані докази про перехресні зв'язки між вітаміном D і міжклітинними сигнальними шляхами, що беруть участь у транскрипції вірусного гена, навіть якщо імуномодулюючий вплив вітаміну D на вірусну інфекцію виявляється тимчасовим (Teunmoori-Rad et al., 2019). Зниження рівня вітаміну D з віком є загальноновизнаним, що, ймовірно, є результатом незбалансованого харчування та/або зменшення перебування на сонці осіб похилого віку (Boucher, 2012). До 50% населення, ймовірно, має дефіцит вітаміну D з його рівнем у сироватці крові < 10 нг/мл (Kennel et al., 2010).

Низькі рівні вітаміну D асоціюються зі збільшенням частоти вірусних інфекцій дихальних шляхів, поганими клінічними наслідками у дітей та дорослих. Тому підтримка належної концентрації вітаміну D може бути ефективним та недорогим профілактичним методом проти деяких інфекцій дихальних шляхів у дітей (Esposito and Lelii, 2015). У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за добровільною участю 164 молодих фінських чоловіків частка учасників, які залишалися здоровими протягом 6-місячного періоду дослідження, була більшою в групі вітаміну D (51,3%) порівняно з групою плацебо (35,5%) (Laaksi et al., 2010).

Виходячи з цих позитивних даних, наукова спільнота розцінює ефекти вітаміну D проти інфекції COVID-19 як корисні (Grant et al., 2020), навіть якщо докази щодо його антивірусної ефективності суперечливі і необхідні подальші дослідження.

Зважаючи на надзвичайну природу світової пандемії COVID-19, варто досліджувати будь-який можливий безпечний терапевтичний підхід. У зв'язку з цим слід наполегливо заохочувати дослідження з великими когортами пацієнтів щодо прийому вітаміну D як безпечного підходу до лікування інфекції COVID-19. Всі види активності вітаміну D та відносні механізми дії наведені в таблиці.

ВИСНОВОК

MI та вітамін D продемонстрували ефективність у посиленні імунної відповіді шляхом даун-регуляції ІЛ-6 під час запалення. Таким чином, додавання цих молекул може бути альтернативною терапією для протидії гіперімунній активації, спричиненій COVID-19, яка включає активацію каскаду ІЛ-6. Більше того, в декількох дослідженнях повідомлялося про лікування MI жінок репродуктивного віку, яким проводили процедури допоміжних репродуктивних технологій. Враховуючи, що COVID-19 продемонстрував приблизно на 50% більше випадків зараження серед жінок у віці від 20 до 49 років, застосування MI та вітаміну D є ефективним і безпечним профілактичним підходом проти цієї інфекції. MI може стимулювати вироблення сурфактанту в легенях, тим самим зменшуючи запальні процеси. З іншого боку, вітамін D також задіяний у процесах вірусної інфекції з можливою активністю проти COVID-19, навіть якщо вона ще не підтверджена.

Враховуючи, що вже успішно доведений зв'язок між прийомом MI та вітаміну D під час вагітності без побічних ефектів

тів, ці молекули можуть бути використані як профілактична терапія проти COVID-19 у жінок, які планують зачати природно або з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Внески авторів

Maria Salome Bezerra Espinola і Cesare Aragona зробили безпосередній інтелектуальний внесок у роботу та написали статтю. Mariano Bizzarri, Vittorio Unfer та Matteo Bertelli підтримали свій досвід щодо молекул і внесли вклад у бібліографічні дослідження та рецензування. Antonio Simone Laganá, Vittorio Unfer та Berniero Visconti

брали участь у рецензуванні статті. Всі автори взяли участь у редагуванні статті.

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють, що дослідження проводилось за відсутності будь-яких комерційних або фінансових відносин, які можна трактувати як потенційний конфлікт інтересів.

Повний перелік авторів і список літератури можна знайти за адресою:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833496>



ИНОЗИТОЛ І ВІТАМІН D МОЖУТЬ ПРИРОДНИМ ЧИНОМ ЗАХИСТИТИ ВІД РИЗИКУ COVID-19 РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЛЮДИНИ ТА ЖІНОК, ЯКИМ ПРОВОДЯТЬ ДРТ

M.S. Bezerra Espinola, кафедра експериментальної медицини Римського університету Сапієнца, Systems Biology Group Lab, Рим, Італія

M. Bertelli, MAGI EUREGIO, Больцано, MAGI'S LAB, EBTNA-LAB, Роверето (Тренто), Італія

M. Bizzarri, кафедра експериментальної медицини Римського університету Сапієнца, Systems Biology Group Lab, Рим, Італія

та інші автори

Наприкінці 2019 р. в китайському місті Ухань був ідентифікований новий коронавірус, після чого COVID-19 поширився, як пожежа, усім світом. Вагітні становлять категорію ризику щодо збільшення частоти абортів, а нещодавно була підтверджена вертикальна передача інфекції з несприятливими результатами у новонароджених. Науковий світ намагається знайти ефективний засіб для протидії симптомам інфекції, однак жодна з багатьох терапевтичних пропозицій поки що на це не здатна. Більше того, багато препаратів мають серйозні побічні ефекти, що не виправдовує їхнього використання. Наукові джерела повідомляють про надмірну реакцію імунної системи через активацію інтерлейкіну типу б. У зв'язку з цим можливою стратегією протидії появі симптомів COVID-19 може стати контроль імунної системи.

Дефіцит вітаміну D свідчить про підвищену сприйнятливості до гострих вірусних респіраторних інфекцій. Більше того, вітамін D, схоже, бере участь у захисті людини від різних видів вірусів, модулюючи активацію та вивільнення цитокінів. Міо-інозитол знижує регуляцію експресії інтерлейкіну-6 через фосфатидил-інозитол-3-кіназу. Крім того, міо-інозитол є попередником фосфоліпідів для сурфактанту, і його застосовують для індукції синтезу сурфактанту в немовлят при лікуванні респіраторного дистрес-синдрому.

Мета огляду – узагальнити дані про інфекцію COVID-19 у вагітних та заохотити наукове співтовариство дослідити використання вітаміну D і міо-інозитолу, що може бути профілактичним лікуванням вагітних або жінок, які беруть участь у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, міо-інозитол, вітамін D.

INOSITOL AND VITAMIN D MAY NATURALLY PROTECT HUMAN REPRODUCTION AND WOMEN UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTION FROM COVID-19 RISK

M.S. Bezerra Espinola, Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Systems Biology Group Lab, Rome, Italy

M. Bertelli, MAGI EUREGIO, Bolzano, MAGI'S LAB, EBTNA-LAB, Rovereto (Trento), Italy

M. Bizzarri, Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Systems Biology Group Lab, Rome, Italy

and other authors

In late 2019, the new Coronavirus has been identified in the city of Wuhan (China) then COVID-19 spreads like wildfire in the rest of the world. Pregnant women represent a risk category for increased abortion rates and vertical transmission with adverse events on the newborns has been recently confirmed. The scientific world is struggling for finding an effective cure for counteracting symptomatology. Today, there are many therapeutic proposes but none of them can effectively counteract the infection. Moreover, many of these compounds show important side effects not justifying their use. Scientific literature reports an immune system over-reaction through interleukins- 6 activation. In this regard, the possibility to control the immune system represents a possible strategy for counteracting the onset of COVID-19 symptomatology.

Vitamin D deficiency shows increased susceptibility to acute viral respiratory infections. Moreover, Vitamin D seems involved in host protection from different virus species by modulating activation and release of cytokines. Myo-inositol down-regulates the expression of IL-6 by phosphatidylinositol-3-kinase pathway. Furthermore, myo-inositol is the precursor of phospholipids in the surfactant and it is applied for inducing surfactant synthesis in infants for treating respiratory distress syndrome.

This review aims to summarize the evidence about COVID-19 infection in pregnant women and to encourage the scientific community to investigate the use of Vitamin D and Myo-inositol which could represent a possible preventive treatment for pregnant women or women undergoing assisted reproductive technologies.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, myo-inositol, vitamin D.

ИНОЗИТОЛ И ВИТАМИН D МОГУТ ЕСТЕСТВЕННЫМ ОБРАЗОМ ЗАЩИТИТЬ ОТ РИСКА COVID-19 РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА И ЖЕНЩИН, КОТОРЫМ ПРОВОДЯТ ВРТ

M.S. Bezerra Espinola, кафедра експериментальної медицини Римського університету Сапієнца, Systems Biology Group Lab, Рим, Італія

M. Bertelli, MAGI EUREGIO, Больцано, MAGI'S LAB, EBTNA-LAB, Роверето (Тренто), Італія

M. Bizzarri, кафедра експериментальної медицини Римського університету Сапієнца, Systems Biology Group Lab, Рим, Італія

и другие авторы

В конце 2019 г. в китайском городе Ухань был идентифицирован новый коронавирус, после чего COVID-19 распространился, как пожар, по всему миру. Беременные составляют категорию риска в отношении увеличения частоты абортів, а недавно была подтверждена вертикальная передача инфекции с неблагоприятными результатами у новорожденных. Научный мир пытается найти эффективное средство для противодействия симптомам инфекции, однако ни одно из многих терапевтических предложений пока на это не способно. Более того, многие препараты имеют серьезные побочные эффекты, что не оправдывает их использование. Научные источники сообщают о чрезмерной реакции иммунной системы из-за активации интерлейкина типа б. В связи с этим возможной стратегией противодействия появлению симптомов COVID-19 может стать контроль иммунной системы.

Дефицит витамина D свидетельствует о повышенной восприимчивости к острым вирусным респираторным инфекциям. Более того, витамин D, похоже, участвует в защите человека от различных видов вирусов, модулируя активацию и высвобождение цитокінів. Міо-інозитол знижує регуляцію експресії інтерлейкіна-6 через фосфатидил-інозитол-3-кіназу. Крім того, міо-інозитол являється предшественником фосфоліпідів для сурфактанта, і його використовують для індукції синтезу сурфактанта у новонароджених при лікуванні респіраторного дистрес-синдрому.

Цель обзора – обобщить данные об инфекции COVID-19 у беременных и поощрить научное сообщество исследовать использование витамина D и мио-инозитола, что может быть профилактическим лечением беременных или женщин, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, мио-инозитол, витамин D.