

О.А. Громова¹, Р.Р. Шиляев¹, И.Ю. Торшин², А.Г. Калачева¹, С.А. Галицкая¹, О.А. Лиманова¹,
А.Ю. Волков², Т.Р. Гришина¹, Л.Э. Федотова¹, А.В. Жевнеров³

¹ Ивановская государственная медицинская академия

² Российский государственный медицинский университет

³ Московская государственная сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева

Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка с эстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, научный консультант Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО

Адрес: 109652, Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16, тел. (495) 346-32-75

Статья поступила: 14.11.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

Изучена эффективность применения органических солей цинка в комплексе с молозивом в течение 60 дней. Обследованы 74 часто болеющих ребенка 4–6 лет, разделенных на 3 группы: дети, получавшие препарат цинка путем рассасывания ($n = 30$); дети, принимавшие его внутрь ($n = 18$), и дети, не получавшие данный препарат (контроль, $n = 26$). В группах детей, принимавших препарат цинка, отмечено значительное улучшение по сравнению с контрольной группой (средние баллы эффективности терапии составили 5,7, 4,7 и 2,7, для трех групп соответственно [$p < 0,002$ для первой и второй групп]); установлена зависимость эффектов от уровня дефицита цинка, существовавшего до начала проведения клинического наблюдения. Так, пациенты с низкими уровнями цинка на момент начала исследования (активность щелочной фосфатазы < 95 ммоль/л) характеризовались низкой эффективностью терапии (2–4 балла). В то же время, терапия пациентов с более высоким уровнем цинка (активность ЩФ 95–110 ммоль/л на момент начала исследования) была более успешной (5–7 баллов, $OR = 6,0$, 95% $CI = 1,0–37,0$, $p = 0,04$). Применение пищевой добавки, содержащей препарат цинка, оказалось эффективным для облегчения симптоматики и сокращения длительности течения ОРВИ у часто болеющих детей.

Ключевые слова: цинк, острые респираторные инфекции, дети.

O.A. Gromova¹, R.R. Shiljaev¹, I.J. Torshin², A.G. Kalacheva¹, S.A. Galitskaja¹, O.A. Limanova¹, A.J. Volkov²,
T.R. Grishina¹, L.E. Fedotova¹, A.V. Zhevnerov³

¹ Ivanovo State Medical Academy

² The Russian state medical university

³ Moscow state agricultural academy of K.A. Timirjazev

Various ways of the organic zinc salts administration with a colostrum in frequently and protractedly sick children

We studied the efficiency of the organic zinc salts combined with colostrum during 60 days in a group of 74 children with frequent acute respiratory infections. The patients (4–6 years old) were subdivided into 3 groups: children slowly dissolving in mouth the drug lozenges ($n = 30$), children swallowing one ($n = 18$) and the children on standard therapy without zinc (control, $n = 26$). In groups of children with zinc administration, a significant improvement compared with the control was observed: medium scores for the therapy effectiveness were 5,7, 4,7 and 2,7 for the three groups accordingly ($p < 0,002$ for both groups zinc administration). We have also observed the dependence of the treatment effectiveness on the extent of the zinc deficit prior to the clinical trial. Patients with low levels of zinc at the start of the study (activity of alkaline phosphatase < 95 IU/L) were characterized by low efficiency of the therapy (2–4 points). At the same time, the treatment of patients with higher initial levels of zinc (activity of Apase 95–110 mmol/l at the start of the study) was more successful (5–7 points, $OR = 6,0$, 95% $CI = 1,0–37,0$, $p = 0,04$). Thus, zinc administration can be used to alleviate symptoms and reduce the duration of the acute respiratory infections.

Key words: zinc, acute respiratory infections, children.

Острый вирусный назофарингит (МКБ-10: J00–J06), или «простуда», — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Общие симптомы включают боль или резь в горле, насморк, чихание и кашель. Заболевание иногда сопровождается гиперемией конъюнктивы, мышечными болями, усталостью, недомоганием, головными болями, мышечной слабостью и потерей аппетита. В большинстве случаев, симптомы сохраняются в течение одной нед., а затем, как правило, ослабевают в течение 1–2 нед.

Биологической причиной болезни чаще всего являются вирусы, способствует возникновению заболевания снижение резистентности организма. Повышенная восприимчивость связана с ослаблением иммунных реакций вследствие, например, переохлаждения. Частота случаев простуды выше в холодные сезоны: осенью и зимой [1, 2]. В течение нескольких дней гуморальный иммунный ответ приводит к появлению специфических антител, которые могут предотвращать заражение вирусом клеток. Лейкоциты уничтожают вирус посредством фагоцитоза и также могут уничтожать инфицированные клетки для предотвращения дальнейшей вирусной репликации.

В настоящее время противовирусных препаратов для лечения данной инфекции практически не существует. Большинство лекарственных препаратов являются паллиативными или же воздействуют только на отдельные симптомы болезни. Паллиативное лечение предполагает обеспечение отдыха больного, адекватное потребление жидкостей для поддержания гидратации, полоскания, а также избегание продуктов питания и напитков, раздражающих ткани носоглотки. Настойки растений (ромашки, солодки, чеснока, имбиря) также являются широко известными паллиативными средствами. Использование витаминов и минералов является особым случаем в лечении и профилактике острых вирусных инфекций (ОРИ). Нутриционные микроэлементы не являются ни паллиативными, ни симптоматическими, ни антибактериальными средствами. Наоборот, микроэлементы и витамины способствуют поддержанию естественной иммунной защиты, в том числе физических барьеров (кожа/слизистая оболочка), системы клеточного и гуморального иммунитета. Биологически активные формы цинка, в частности, играют особую роль для функционирования иммунной системы [3].

Ранее было показано, что средства на основе цинка могут быть использованы для лечения и профилактики ОРИ [4–6]. Группы пациентов, употребляющих цинк характеризуются более короткой средней продолжительностью заболевания [4, 7]. Прием одной таблетки для рассасывания (12,8 мг цинка ацетата) каждые 2–3 ч приводил к меньшей продолжительности симптомов ОРИ (4,5 вместо 8,1 дня), а также к снижению общей тяжести заболевания по всем симптомам [5, 8]. К настоящему времени опубликовано не менее 100 работ, в которых рассматривают терапевтические эффекты цинковых препаратов для лечения или профилактики ОРИ. Однако, хотя и существуют исследования, достоверно указывающие на ассоциацию низкого уровня цинка в плазме с повышенным риском заболеваний дыхательных путей [6], доказательства использования препаратов цинка крайне разнородны и часто противоречивы. Причины противоречий включают дозировку, биодоступность цинка в различных препаратах и разнородность клинических характеристик групп случаев и контролей.

Несмотря на кажущийся большой объем исследований доказательной медицины по данному вопросу, достоверных из них крайне мало. Существует явная потребность в проведении адекватно спланированных исследований по терапевтическим и превентивным эффектам цинковых препаратов и, в особенности, препаратов с высокой био-

доступностью цинка. В данной работе была предпринята попытка исследования, которое было бы свободно от вышеперечисленных недостатков. В частности, использование пищевой добавки с высокой биодоступностью цинка, более детальная клиническая и демографическая характеристика каждого пациента наряду с измерением показателей общего уровня цинка (концентрация в цельной крови, активность щелочной фосфатазы) позволили избежать типичных ошибок при проведении исследований эффективности терапии соединениями цинка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С информированного согласия в исследование были отобраны 74 часто болеющих ребенка (более 5 эпизодов ОРИ в год) 4–6 лет, 44 мальчика и 30 девочек; не включались дети с активными аутоиммунными процессами, почечной недостаточностью, тяжелыми паренхиматозными поражениями почек, а также пациенты, получавшие терапию препаратами цинка в течение последних 6 мес.

У всех пациентов наиболее вероятной причиной ОРИ было переохлаждение. Так, у большинства пациентов провоцирующими ОРИ факторами явились эпизоды переохлаждения — прием или употребление холодного молока, мороженого, снега или сосул (99%), сушка волос или сон с мокрой головой (97%), катание на горке без контроля за временем (92%), длительные паузы без адекватной двигательной активности при холодной или ветреной погоде (ожидание транспорта на остановке, пассивная игра и т.д. (91%)). У всех пациентов ОРИ характеризовалось насморком или заложенностью носа, повышенной температурой тела (92%). В то же время кашель как симптом ОРИ наблюдали достаточно редко (16%), а боль в мышцах, чихание и головная боль были выявлены только у 2 пациентов.

Что касается факторов риска, то при опросе родителей установлено, что для пациентов были типичны дефицит микроэлементов в питании (97%), раннее (до 3 лет) начало посещения детских учреждений (97%), раннее искусственное вскармливание (84%). Редкими факторами были пассивное курение (8%), курсы антибиотиков более 1 раза в год (5%), контакт со взрослыми и другими детьми в семье с хроническими очагами инфекции (5%), железодефицитная анемия (5%). Как показал статистический анализ, при сравнении долей встречаемости разной интенсивности респираторных заболеваний значимых различий обнаружено не было ($\chi^2 = 4,29, p > 0,05$).

Наблюдение за часто болеющими детьми проводили в динамике лечения с января по март 2008 г. Все пациенты посещали дневной стационар и получали одинаковое питание в течение дня (с 8:00 до 18:00); домашнее питание детей было различным. Пациенты были распределены в три группы: I — дети, принимавшие препарат цинка путем медленного рассасывания ($n = 30$); II — принимавшие препарат внутрь ($n = 18$); III — не принимавшие препарат (контрольная группа, $n = 26$). Средняя масса тела пациентов I группы составила $22 \pm 3,5$ кг (от 14,5 до 37 кг); II — $20,6 \pm 4,0$ кг (от 15,2 до 39 кг), III — $21,0 \pm 2,7$ кг. Средний рост обследованных детей составил 105 ± 9 см. Отклонения в массе тела и росте имеют важное значение для оценки влияния дефицита цинка на развитие ребенка [9]. Демографические и клинические характеристики трех групп приведены в табл. 1. Значимыми различиями между группами были пол и наличие очагов хронической инфекции носоглотки. Именно эти два параметра были использованы при мультипараметрическом анализе результатов.

Состояние пациентов до и после терапии оценивалось по разработанной нами комплексной 8-балльной шкале (табл. 2). Эффективность терапии для каждого пациента

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики в трех обследованных группах пациентов

Параметр	I группа (n = 30)	II группа (n = 18)	III группа (n = 26)	p (χ ²)
Демографические параметры				
Количество мальчиков	13 (43%)	12 (67%)	19 (73%)	0,03
Средний возраст, лет	4,7 ± 1	4,7 ± 1	5,0 ± 1	
Низкий материальный уровень семьи	16 (53%)	14 (78%)	16 (62%)	
Проживание вблизи автотрасс, промышленных предприятий	11 (37%)	5 (27%)	10 (39%)	
Клинические параметры				
Средний рост, см	103 ± 9,2	105 ± 10	104 ± 12	
Средняя масса тела, кг	21,8 ± 3,5	20,6 ± 4,7	21 ± 2,7	
Отягощенное течение беременности у матери	18 (60%)	12 (67%)	16 (61%)	
Рахит в раннем детстве	9 (30%)	3 (17%)	5 (19%)	
Очаги хронической инфекции носоглотки	10 (33%)	8 (44%)	18 (69%)	0,01
Число эпизодов ОРИ в год	6,5 (5–12)	6,5 (5–10)	7,1 (5–10)	
Типичный день восстановления при ОРИ	5,8 (4–8)	5,8 (4–8)	5,2 (4–7)	–
Типичная длительность ОРИ, сутки	10 (7–14)	11 (8–14)	11 (8–14)	–

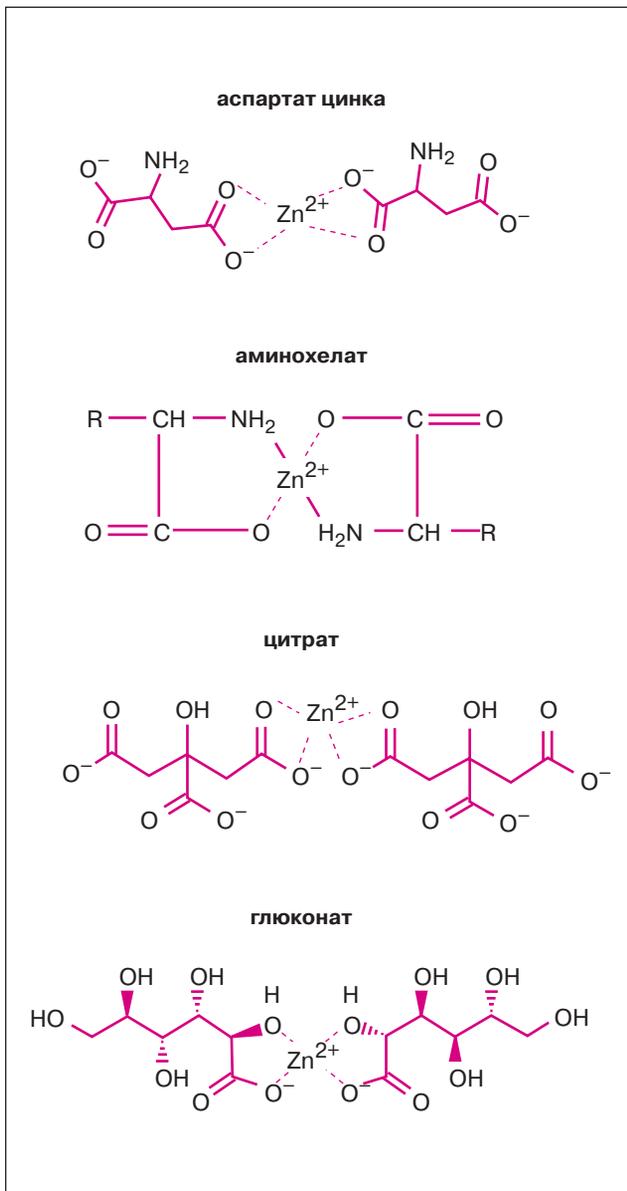
Таблица 2. Шкала оценки состояния пациентов

Симптомы	Баллы
Отоларингологическая симптоматика, состояние языка и аппетит	
Налеты, воспаление слизистой ротоглотки, небных миндалин и лимфатических узлов ротоглотки	2
Состояние вкусовых сосочков языка, их уплощение (сглаженность), бледность, отечность языка	1
Сниженный аппетит	1
Симптомы вторичного иммунодефицита и дисмикроэлементоза	
Замедленное заживление ран, ссадин, порезов, царапин	1
Изменения ногтей (исчерченность, слоистость)	1
Изменения волос (истончение, тусклость, выпадение)	1
Склонность к гнойничковым заболеваниям	1

оценивали как разность между показателями шкалы в день «0» и в день «60». Например, у пациента В. показание по шкале на день «0» было 8,0, а на день «60» стало 3,0. Следовательно, эффективность терапии составила $8 - 3 = 5,0$. Цинк в крови определяли колориметрическим методом наборами фирмы RANDOX Laboratories Ltd., использовались контрольные материалы фирмы RANDOX Laboratories Ltd. [10]. Для анализа брали кровь из локтевой вены в 8.00 в количестве 3 мл. Анализ выполнялся совместно с выполнением биохимического анализа крови. Цинк в волосах определяли сотрудники кафедры неорганической и аналитической химии МСХА им. К.А. Тимирязева и кафедры клинической и лабораторной диагностики РГМУ на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «VG Plasma Quad PQ2 Turbo» (Англия). Содержание микроэлементов оценивали в мкг/г. За норму принимали диапазон 130–250 мкг/г, установленный для детей 3–6 лет [11]. Щелочную фосфатазу в крови определяли стандартным калориметрическим способом, рекомендованным Международной федерацией клинической химии (IFCC) [12].

Для стимуляции иммунной защиты и для коррекции дефицита цинка была выбрана биологически активная добавка ЮниЦинк (Альтера Холдинг/Archon Vitamin Corporation). Это комбинация органических солей цинка (аминохелатов, то есть комплексов иона цинка с различными аминокислотами, цитратом, аспаратом, глюконатом) с рафинированным коровьим молозивом (рис.1). Молозиво содержит иммуноглобулины, интерфероны, факторы роста, лактоферрин и другие природные компоненты, обеспечивающие иммуностимулирующий (особенно по отношению к слизистым оболочкам желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы), антибактериальный и противовирусный эффекты. В состав ЮниЦинка входит компонент молозива (пиколиновая кислота), способствующий повышению биоусвояемости цинка до 50%. Эта пищевая добавка не содержит поваренной соли, дрожжей, молочных, мучных компонентов, сахарозы, ароматизаторов, красителей или консервантов. Курс терапии составил 60 дней. Для статистической обработки результатов исследования использовали расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием

Рис. 1. Органические соли цинка, входящие в состав ЮниЦинка



параметрических и непараметрических критериев, корреляционного, дисперсионного анализа. Для проверки статистических гипотез о различии средних значений признаков также использовался метод визуального сравнения 95% доверительных интервалов и медианные интервалы 25–75%. Сравнение ожидаемых и наблюдаемых частот признаков проводилось с помощью стандартного χ^2 -теста. Для сравнения зависимых переменных использовался *t*-критерий Уилкоксона. Для статистической обработки материала использовался прикладная программа «STATISTICA 6.0».

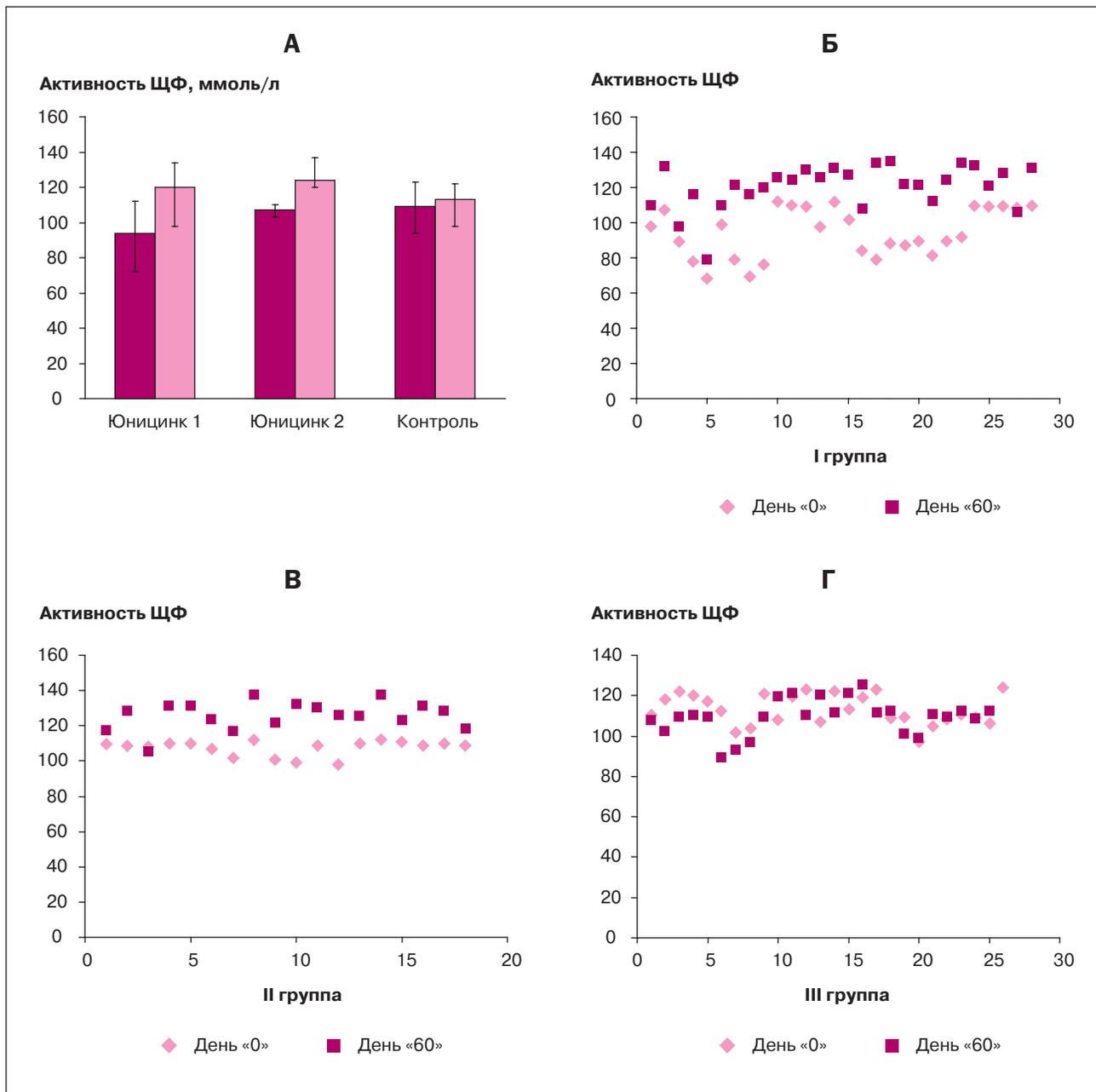
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение ЮниЦинка было направлено на восстановление функций иммунной системы. Исходно, в день «0» все подгруппы детей характеризовались низким уровнем цинка в крови (норма — 107–122 мкмоль/л), а также пониженной активностью щелочной фосфатазы (нижняя граница нормы — 110–140 МЕ/л, рис. 2). Динамика концентрации цинка в волосах во всех трех группах пациентов была менее показательной по сравнению с концентрациями цинка в крови (табл. 3). Несмотря на то, что в контрольной группе среднее значение концентрации цинка в волосах даже несколько понизилось, а в опытных группах увеличилось, различия между опытными группами и контролем были статистически незначимы ($p > 0,4$). Вероятно, для получения статистически значимых различий при анализе концентрации цинка в волосах необходимы более длительные курсы терапии цинком и большой временной интервал между взятием проб волос (не менее 6–9 мес). Данные по результатам оценки уровней цинка и активности щелочной фосфатазы в крови в большинстве наблюдений совпадают с результатами опроса родителей пациентов, которые указали на значительный пищевой дефицит витаминов и микроэлементов. Интересно, что уровни цинка в крови увеличились у всех пациентов, даже в контрольной группе, тогда как в волосах в контроле они даже несколько снизились. Статистически значимым ($p = 0,0003$), однако, было только увеличение уровня активности щелочной фосфатазы (который косвенно отражает состояние депо цинка в организме) в I группе. Наиболее вероятным объяснением возрастания среднего уровня цинка в контроле является нормализация диеты (все пациенты питались регулярно и полноценно в дневном стационаре, тем самым дети пополнили свой нутритивный баланс). Ионы цинка являются интегральной частью активного центра

Таблица 3. Параметры обмена цинка в группах

День исследования	I группа (n = 30)	II группа (n = 18)	III группа (n = 26)
Концентрация цинка в цельной крови, мкмоль/л			
День «0»	100 ± 12 (84–109)	100 ± 16 (84–106)	98 ± 20 (78–108)
День «60»	108 ± 14 (101–128)	108 ± 12 (101–125)	106 ± 12 (97–120)
	P = 0,2	P = 0,3	P = 0,6
Концентрация цинка в волосах, мкг/г			
День «0»	132 ± 28 (98–154)	144 ± 29 (97–164)	131 ± 35 (101–187)
День «60»	135 ± 38 (101–176)	146 ± 32 (118–182)	128 ± 33 (102–175)
	P = 0,8	P = 0,5	P = 0,6
Активность щелочной фосфатазы, МЕ/л			
День «0»	94 (79–212)	107 (98–210)	109 (89–225)
День «60»	120 (98–234)	124 (106–237)	113 (98–222)
	P = 0,0003	P = 0,08	P = 0,4

Рис. 2. Динамика активности щелочной фосфатазы в группах лечения по сравнению с контролем, МЕ/л: А — среднее по группам; Б — индивидуальные данные пациентов I группы; В — индивидуальные данные пациентов II группы; Г — индивидуальные данные пациентов III (контрольной) группы

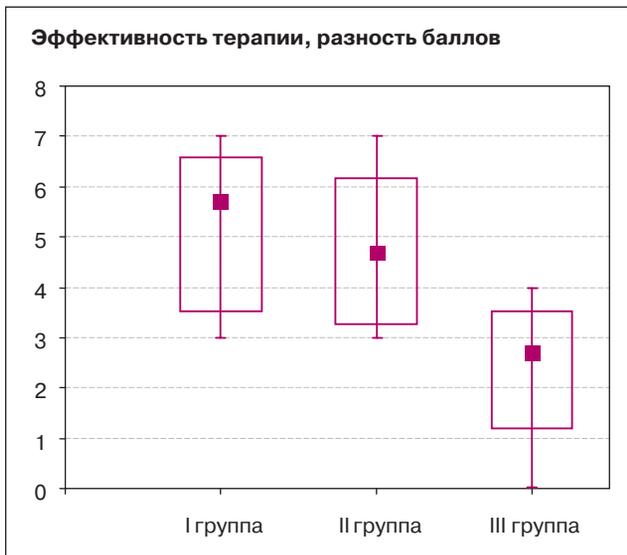


фермента щелочной фосфатазы, и активность данного фермента, таким образом, напрямую зависит от уровня биодоступного цинка.

Наиболее значимым результатом всего исследования оказалось значительное улучшение состояния пациентов, получавших цинк. В группе детей, рассасывавших препарат цинка, улучшение составило 5,7 балла по 8-бальной шкале, в то время как в группе контроля улучшение составило всего 2,7 балла (рис. 3). Если принять за успешную терапию разность показаний шкал на 5 и более баллов, то и для I (OR = 17, CI = 4–71, $p = 0,000002$), и для II группы (OR = 9,6, 95% CI = 2,1–43,8, $p = 0,001$) результаты были статистически значимы. Статистическая значимость результатов сохранилась при коррекциях на пол и наличие очагов хронической инфекции носоглотки при проведении мультипараметрического анализа ($p < 0,005$ в обеих группах).

Следует отметить, что статистически значимые корреляции наблюдались и для отдельных симптомов, составляющих компоненты использованной шкалы. Так, значительное улучшение состояния языка наблюдали как в I группе (OR = 10, 95% CI = 1,2–91, $p = 0,02$), так и во II (OR = 7, 95% CI = 1–79, $p = 0,04$). Значительное улучшение аппетита также наблюдали в обеих группах по сравнению с контрольной: в группе рассасывания препарата OR = 20, 95% CI = 2,7–164, $p < 0,0002$; в группе приема внутрь OR = 12, 95% CI = 1,7–105, $p = 0,004$. Для всех остальных симптомов, взятых по отдельности (состояние слизистых оболочек ротоглотки, количество наложений, наличие «пробок» в небных миндалинах, покраснение и отечность небных дужек, замедленное заживление ран, изменения ногтей и волос), наблюдались тенденции к улучшению при приеме препарата, но без статистически значимых ассоциаций.

Рис. 3. Эффективность терапии по 8-бальной шкале в различных группах пациентов: I (группа рассасывавших препарат, $n = 30$); II (группа принимавших препарат внутрь, $n = 18$), III (контрольной, $n = 26$)



Пациенты, не ответившие на терапию (разность баллов < 4,0), характеризовались комплексом симптомов. У них (9 в I группе, 8 во II группе), хотя и наблюдалось улучшение состояния языка, аппетита и уменьшение склонности к гнойничковым заболеваниям, не наблюдали улучшения состояния слизистых оболочек ротоглотки, кольца Пирогова, замедленного заживления ран, изменений ногтей и волос. Дальнейший анализ показал, что отсутствие улучшения симптоматики наблюдали у пациентов с низким уровнем активности щелочной фосфатазы на день «0» (< 95 МЕ/л). Данный эффект был статистически значимым (OR = 6,0, 95% CI = 1,0–37,1, $p = 0,04$). Хотя к дню «60» у этих пациентов активность щелочной фосфатазы достигла нижней границы нормы (110 МЕ/л), у большинства из них (8 из 10) первоначально низкая активность фермента могла свидетельствовать о хронических (возможно, конституциональных) нарушениях обмена микроэлементов.

Интересно, что пациенты, не ответившие на терапию и имевшие, как правило, низкие уровни цинка и низкую активность щелочной фосфатазы на момент начала исследования, также характеризовались отягощенным течением беременности у матери (OR = 3,5, 95% CI = 0,94–12,6, $p = 0,05$). Отяго-

щенное течение беременности может быть связано с дефицитом витаминов и микроэлементов во время вынашивания ребенка, впоследствии, и обусловило ослабленный иммунитет ребенка. Следует рассмотреть несколько случаев.

Пациентка Л., 5 лет (I группа). ОРИ 12 раз в год, недоношенность при рождении, отягощенное течение беременности у матери, рахит в раннем детстве, дисбиоз кишечника, железодефицитная анемия, пассивное курение в семье. Крайне низкий уровень цинка на день «0» (85 мкмоль), который не достиг даже нижней границы после 60 дней приема препарата (100 мкмоль, норма 107–122). Чрезвычайно низкий уровень активности щелочной фосфатазы (68 МЕ/л), также не восстановившийся по окончании курса (79 МЕ/л). Таким образом, мы полагаем, что практически весь цинк, поступивший в составе препарата, пошел на «погашение задолженности» цинкового депо (то есть, на восстановление уровня цинка всего организма), что и объясняет низкую эффективность терапии по лабораторным критериям. Вероятно, таким детям в индивидуальном порядке следует рассмотреть необходимость приема удвоенной дозы препарата, по крайней мере еще в течение 2 мес для насыщения депо цинка и достижения отчетливого эффекта. Также родителям рекомендуется срочно прекратить курение в доме.

Пациентка А., 5 лет (I группа). ОРИ 7 раз в год, отягощенное течение беременности у матери. Уровень цинка на день «0» (84 мкмоль) достиг нижней границы нормы (109 мкмоль). Активность щелочной фосфатазы также повысилась к концу курса и возросла от 84 до 108 МЕ/л. Хотя у данного пациента не наблюдали значительного улучшения состояния слизистой оболочки ротоглотки к дню «60», компенсация цинка привела к уменьшению склонности к гнойничкам; истончения, тусклости, выпадения волос; исчерченности и слоистости ногтей).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные инфекции имеют вирусную природу и не могут лечиться антибиотиками. Одной из причин ОРИ является повышение восприимчивости организма к вирусам вследствие ослабления иммунной системы (как правило, при переохлаждении). В то же время, нутриционные микроэлементы (в частности, биологически активные соединения цинка) способствуют поддержанию естественной иммунной защиты организма. Хотя исследования по доказательной медицине препаратов цинка при ОРИ крайне противоречивы, использование препаратов с высокой биодоступностью цинка, наряду с адекватным планированием исследования, оказывают значительное влияние на получаемые результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Garibaldi R.A. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact // *Am. J. Med.* — 1985. — V. 78, № 6. — P. 32–37.
- Eccles R. Acute cooling of the body surface and the common cold // *Rhinology.* — 2002. — V. 40, № 3. — P. 109–114.
- Maggini S., Wintergerst E.S., Beveridge S., Hornig D.H. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses // *Br. J. Nutr.* — 2007. — V. 98 (Suppl. 1). — P. 29–35.
- Kurugol Z., Bayram N., Atik T. Effect of zinc sulfate on common cold in children: randomized, double blind study // *Pediatr. Int.* — 2007. — V. 49, № 6. — P. 842–847.
- Mossad S.B., Macknin M.L., Medendorp S.V., Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — V. 125, № 2. — P. 81–88.
- Belbraouet S., Biaudet H., Tebi A., Chau N., Serum zinc and copper status in hospitalized vs. healthy elderly subjects // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — V. 26, № 6. — P. 650–654.
- Kurugol Z., Akilli M., Bayram N. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children // *Acta Paediatr.* — 2006. — V. 95, № 10. — P. 1175–1181.
- Prasad A.S., Fitzgerald J.T., Bao B. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — V. 133, № 4. — P. 245–252.
- Щеплягина Л.А. Цинк в педиатрической практике. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 134.
- Клиническая оценка лабораторных тестов / Пер. с англ. под ред. Н.У. Тица. — М., 1986. — С. 196.
- Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов для коррекции гомеостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук, — М., 2000. — С. 46.
- IFCC Scientific Committee // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1983. — V. 23. — P. 731–748.