

Protivírusové pôsobenie zinku

M. Jeseňák, D. Mináriková

Súhrn

Zinok má komplexné imunomodulačné, protivírusové, protizápalové a cytoprotektívne účinky, preto patrí medzi efektívne spôsoby liečby a prevencie respiračných vírusových infekcií. Lekárnik je zdravotnícky pracovník, ktorý najčastejšie a ako prvý rieši samoliečbu rôznych respiračných infekcií. Tie sú takmer vždy spôsobené vírusmi. Článok opisuje úlohu zinku pre správne fungovanie imunitného systému, vrátane mechanizmov jeho protivírusového pôsobenia. Lekárnik môže odporúčať zinok v liečbe akútnych infekcií horných dýchacích ciest (napr. prechladnutie), alebo ako doplnkovú liečbu a prevenciu iných respiračných infekcií či chronických respiračných ochorení s predpokladom deficiencie zinku. V článku sa tiež uvádza možné využitie zinku ako súčasť liečby a prevencie ochorenia covid-19.

Kľúčové slová

zinok – respiračné infekcie – protivírusový účinok – lekárnik

Summary

Antiviral effect of zinc. Zinc has complex immunomodulatory, antiviral, anti-inflammatory and cytoprotective effects, making it an effective way of treating and preventing respiratory viral infections. Pharmacists are the first-line healthcare professionals frequently handling self-treatment of various respiratory infections, which are almost always caused by viruses. The article describes zinc's role in the immune system being able to function correctly, including its antiviral mechanisms of action. A pharmacist may recommend zinc to treat acute upper respiratory tract infections, such as the common cold, or as adjunctive therapy, and to prevent other respiratory infections or chronic respiratory diseases with a presumption of zinc deficiency. The article also discusses the possible use of zinc as part of treatment and prevention of covid-19.

Key words

zinc – respiratory infections – antiviral effect – pharmacist

ÚVOD – ZINOK ESENCIÁLNY MIKROELEMENT

Deficit zinku, po prvýkrát opísaný Prasadom a spolupracovníkmi pred vyše 50 rokmi, zásadne ovplyvnil chápanie fyziologického významu zinku a viedol k jeho intenzívnemu výskumu. Zinok je po železe druhým najdôležitejším mikroelementom pre človeka, pričom v ľudskom organizme plní **mnohé nezastupiteľné biologické úlohy**. Je súčasťou **enzýmov, signalizačných molekúl a transkripčných faktorov**. Zároveň sa podieľa na **udržiavaní kožnej integrity** a zasahuje aj do **procesov hojenia rán** [1].

Ľudský organizmus nedisponuje špeciálnym systémom udržiavajúcim zásoby zinku v organizme a vzhľadom na jeho veľký obrat je **primeraný denný príjem zinku nevyhnutný na dosiahnutie jeho rovnováhy, ako aj na zachovanie jeho všetkých biologických účinkov**.

Prísun zinku z potravy z rôznych príčin však obvykle nepostačuje pokryť jeho celkovú dennú potrebu, čo je príčinou jeho chronického deficitu [2,3]. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je v súčasnosti deficit zinku piatou hlavnou príčinou mortality a morbiditu v rozvojových krajinách a odhaduje sa, že postihuje asi tretinu svetovej populácie. Deficit zinku prispieva celosvetovo asi k 16 % respiračných infekcií dolných dýchacích ciest, 18 % malárie a 10 % diarey [4]. Predčasne narodené deti, ľudia vo vyššom veku a s chronickou chorobou sú hlavné skupiny s rizikom vzniku deficitu zinku [5].

Aj keď sa zinok podieľa na správnom fungovaní prakticky všetkých systémov ľudského organizmu, za kľúčovú sa považuje úloha zinku v imunitnom systéme a pri regulácii zápalovej odpovede [4,6,7]. Imunitný systém veľmi citlivo reaguje na homeostázu zinku

a deficit zinku pre neho predstavuje signál ohrozenia („*danger signal*“), čo vedie, a to najmä počas akútnej zápalovej odpovede, k nadmernej a nekontrolovanej tvorbe zápalových mediátorov a k rozvoju tkanivového poškodenia [7].

ÚLOHA ZINKU V IMUNITNOM SYSTÉME ORGANIZMU

Imunitný systém predstavuje životne dôležitý mechanizmus ľudského organizmu zabezpečujúci udržanie rovnováhy v organizme za všetkých okolností. Skladá sa z orgánov, tkanív a buniek, ktoré medzi sebou intenzívne komunikujú a zabezpečujú jednotnú a presne koordinovanú odpoveď. Imunitný systém je nositeľom imunity. Jej úlohou je nielen **ochrana proti mikroorganizmom** (vírusy, baktérie, parazity), ale aj **ochrana pred vznikom nádorov, pred rozvojom neprimeranej autoimunity** (autoagresivity) či zabezpečenie **prime-**

Zinok & imunitný systém Význam		
Deficit Zn	Homeostáza Zn	Nadmerný a dlhodobý príjem* Zn
Nadmerná tvorba prozápalových cytokínov	Vyrovnaný počet imunitných buniek a ich funkcií	Supresia funkcie T- a B-lymfocytov
Atrofia týmusu	Rovnováha medzi toleranciou a reaktivitou	Nadmerná aktivita T _{reg}
Porucha maturácie lymfocytov	Integrita slizničných povrchov	Priama aktivácia makrofágov
Zmeny v T-bunkovom kompartmente (nerovnováha T _H 1/T _H 2, ↓ T _{reg} , ↑ T _H 17)		
Porucha reparačných procesov a hojenia tkanív		

* U dospelého – dlhodobý príjem nad 40 mg Zn denne

Obr. 1. Vzťah homeostázy zinku a imunitných funkcií (upravené podľa [7]).

ranej zápalovej reakcie a následne zabezpečenie procesov hojenia tkanív.

Zinok predstavuje dôležitý a esenciálny prvok **pre správne fungovanie imunitného systému a jeho primeranú reaktivitu** (obr. 1). V jednotlivých štúdiách sa ukázalo, že **zinok priamo aj nepriamo podporuje mechanizmy nešpecifickej imunity**, či už v podobe aktivácie makrofágov a fagocytózy, alebo cez aktiváciu systému komplementu. V oblasti **adaptívnej (špecifickej) imunity sa podieľa prakticky na všetkých etapách maturácie imunitných buniek** a zároveň ovplyvňuje aj ich **vzájomné interakcie** prostredníctvom prenosu aktivačných signálov cez receptory a vnútrobunkové signalizačné dráhy. Prítomnosť zinku je nevyhnutná aj pre **správnu reguláciu procesov zápalu**, pričom vplyv na tvorbu jednotlivých cytokínov je variabilný (napr. zvyšuje tvorbu tolerogénneho interleukínu 10) [4,6–12].

Veľmi dôležité sú účinky zinku **v efektívnej protivírusovej obrane** [4,7–15]. Hlavné spôsoby, ktorými sa zinok podieľa na protivírusovej imunite, sú:

- **Stimuluje tvorbu interferónov** – tie predstavujú prvú obrannú imunitnú líniu proti širokému spektru patogénov, najmä vírusov. Zinok prispieva k optimálnej a regulovanej tvorbe interferónov prostredníctvom aktivácie tzv. vzorkových receptorov ako súčasť odpovede imunitného systému na vírusovú infekciu.

- **Podieľa sa na správnej funkcii NK buniek** – zasahuje do procesov ochrany vlastných nepoškodených buniek pred aktivitou NK buniek, no na druhej strane je zinok esenciálny pri interakcii NK buniek s bunkami infikovanými vírusmi, ktoré následne NK bunky rôznymi mechanizmami zničia a odstránia. NK bunky môžu byť aktivované viacerými mechanizmami vzhľadom na široké spektrum receptorov na ich povrchu, ale pri akútnej infekcii je dôležitá ich aktivácia cez prozápalový IL-1β, pričom aj signalizácia týmto interleukínom je ovplyvnená zinkom.
- **Ovplyvňuje repertoár T-lymfocytov** – zinok sa podieľa prakticky na celom procese maturácie a delenia imunitných buniek, špeciálne lymfocytov. Ovplyvňuje ich vzájomné interakcie a kooperáciu imunitnej reaktivity, zúčastňuje sa pri prenose aktivačných signálov v imunitných bunkách (je súčasťou rôznych druhov signalizačných molekúl a receptorových systémov). Zinok ovplyvňuje tieto subpopulácie T-lymfocytov:
 1. **T_H1 lymfocyty** – sú súčasťou imunitnej odpovede na intracelulárne patogény (napr. vírusy) s následnou tvorbou rôznych cytokínov (TNF-α/β, IL-2) a interferónu gama. Tieto cytokíny potom aktivujú monocyty/makrofágy, podporujú tvorbu oxidu dusnatého a stimulujú proliferáciu CD8⁺T cyto-

toxických lymfocytov, ktoré zabezpečia jednotlivé procesy odstránenia patogénu.

2. **CD4⁺ pomocné T-lymfocyty** – podieľajú sa na aktivácii CD8⁺T cytotoxických lymfocytov, ako aj na tvorbe protilátok B-lymfocytmi na T-závislé antigény (t. j. proteíny).
3. **Regulačné T-lymfocyty** – zinok je esenciálny pre správnu regulačnú funkciu tejto subpopulácie T-lymfocytov, ktoré sa podieľajú na optimalizácii imunitnej odpovede.

- **Podieľa sa na maturácii a proliferácii B-lymfocytov a na tvorbe imunoglobulínov** – zinok má väčší vplyv na T-bunkový kompartment, ale je dôležitý aj pre funkcie B-lymfocytov, ktoré ovplyvňuje predovšetkým nepriamo cez T-lymfocyty.
- **Reguluje zápalovú odpoveď a následne procesy hojenia tkanív** – zinok sa podieľa na včasnej aktivácii obranných mechanizmov nešpecifickej imunity a zápalovej kaskády, následne participuje na regulácii zápalovej odpovede a jej terminácii, pričom dôležité sú aj jeho antioxidačné účinky (oxidačné poškodenie biomolekúl je súčasťou neprimeranej akútnej zápalovej odpovede).
- **Podieľa sa na procesoch správnej prezentácie antigénov dendritovými bunkami** – tie sú hlavné profesionálne bunky prezentujúce antigén v orga-

nizme a sú kľúčové pri správnom vyhodnotení jednotlivých antigénov a ich následnom spracovaní T- a B-lymfocytmi.

- **Udržiava integritu slizničných povrchov** – zinok zvyšuje odolnosť buniek voči infikovaniu vírusmi, zvyšuje viabilitu buniek, bráni interakciám vírusov s receptormi na povrchu slizníc.

Celkovo možno uzavrieť, že **zinok je nevyhnutný pre dlhodobé správne fungovanie jednotlivých zložiek imunity**. Dostatočný príjem zinku udržiava jeho normálnu homeostázu, ktorá je potrebná pre optimálne fungovanie imunitného systému a zachovanie jeho regulácií. Imunitný systém citlivo reaguje na nedostatok zinku, pričom pri akútnom deficite zinku vznikajú poruchy imunity a pri jeho dlhodobom deficite dochádza k rozvoju rôznych zápalových chorôb [4,6].

ZINOK A RESPIRAČNÉ VÍRUSOVÉ CHOROBY

Respiračné infekcie predstavujú najčastejšiu formu infekcie vo všetkých vekových kategóriách, pričom ich podstatná časť (85–95 %) je vyvolaná vírusmi. V klinickej praxi je preto veľmi dôležité zamerať sa na **efektívne nástroje liečby, ale aj na prevenciu respiračných infekcií**, čo v konečnom dôsledku môže prispieť k poklesu neindikovanej antibiotickej preskripcie a antibiotickej rezistencie [16–19].

Bežné prechladnutie (bežná nádcha, *common cold*) predstavuje najčastejšie akútne infekčné ochorenie horných dýchacích ciest, ktoré obvykle v priebehu niekoľkých dní samo odznie (tzv. *self-limiting* priebeh). Dominantne **je vyvolané širokým spektrom respiračných vírusov** (rinovírus, koronavírusy, vírus chrípky a parachrípky, adenovírusy, enterovírusy, respiračný syncytiálny vírus). Samotné prekonané ochorenie nezačína žiadnu imunitu, a preto sú u človeka v priebehu roka typické viaceré reinfekcie, ktoré však obvykle prebiehajú miernejšie. Inkubačná doba je 1–3 dni s následným 3- až 7-dňovým trvaním. V klinickom obraze je okrem profúzneho rinorey, kongescie nosa, bolesti

hlavy typické aj **časté kýchanie, ktoré významne napomáha k šíreniu infekcie kvapôčkovou cestou**. Samotné ochorenie môže mať aj viaceré **komplikácie**, ako napr. akútna sinusitída, otitída či následná bronchiálna hyperreaktivita vznikajúca na základe nazobronchiálneho reflexu (typicky sa po odznení príznakov z horných dýchacích ciest objaví postinfekčný neproduktívny kašeľ). Dôležitým faktom je, že štrukturálne, ako aj funkčne zmeny v nosovej sliznici môžu pretrvávajúť aj 4 týždne. V tomto období rekonvalescencie je preto epitel dýchacích ciest zraniteľnejší a náchylnejší na nové infekcie, či už vírusové alebo bakteriálne. Základom liečby je **včasná imunomodulačná a symptomatická liečba** jednotlivých klinických príznakov spolu so **zlepšením hygieny nosovej dutiny** [19]. Vo viacerých štúdiách sa ukázalo, že nasadenie **včasnej a efektívnej liečby dokáže nielen zmierniť príznaky bežného prechladnutia, ale predovšetkým skrátiť jeho trvanie, a tým aj znížiť pravdepodobnosť jeho ďalšieho šírenia**. Medzi efektívne nástroje liečby akútneho bežného prechladnutia patrí aj zinok [20–23].

Zinok má dokázané tak liečebné, ako aj preventívne účinky pri bežnom prechladnutí. Počas akútnej infekcie chráni bunky respiračného epitelu pred poškodením a lýzou, znižuje replikáciu viriónov respiračných vírusových patogénov, aktivuje protivírusové obranné imunitné mechanizmy a zároveň reguluje zápalovú kaskádu. Dôležité sú aj antioxidantné účinky, ktoré zmiernujú prípadné poškodenie biomolekúl vzniknuté pri vzplanutí akútneho zápalu. Zinok po väzbe na povrchové štruktúry viriónov znižuje ich interakciu s receptormi na povrchu buniek epitelu dýchacích ciest (najmä s molekulou intercelulárnej adhézie, ICAM-1) [21,24–26]. Na základe výsledkov jednotlivých štúdií, ktoré skúmali účinok zinku pri liečbe akútneho prechladnutia, možno konštatovať, že aplikácia zinku viedla ku **skráteniu trvania a závažnosti príznakov** bežného prechladnutia, ako aj **k potlačeniu pridružených príznakov** (bolesť hlavy, kongescia nosa a i.). Pre efekt liečby je však **nevyhnutná skorá**

aplikácia, a to už v priebehu prvých 12–24 hodín od začiatku prodromálnych príznakov. Odporúča sa **aplikácia zvýšenej dávky**, minimálne 75 mg zinku denne u dospelého pacienta po dobu 5 dní [21,23–37]. Použitie zinku v liečbe akútnej rinosinuitidy odporúčajú aj medzinárodné smernice na liečbu akútnej rinosinuitidy – European Position Paper on Rhinosinusitis [38,39].

Autori viacerých prác analyzovali vzťah deficiencie zinku a rizika **pneumónií**, ako aj liečebný potenciál zinku v tejto indikácii. Znížená koncentrácia zinku v krvi (event. jeho deficit v organizme) sa spájala so zvýšeným rizikom vzniku pneumónií a ich komplikovaným priebehom [40]. Pridanie zinku do štandardnej liečby pneumónie môže skrátiť jej trvanie, zmierniť príznaky a znížiť riziko komplikácií [41–43].

Pri dlhodobom podávaní zinku boli zaznamenané aj jeho **preventívne účinky** pred vznikom častých infekcií horných dýchacích ciest. Zinok nielen znížil frekvenciu infekcií [36,44–46], ale pozitívne ovplyvnil aj sekundárne nepriame ukazovatele, napríklad zredukoval absenciu v škole/práci a znížil potrebu antibiotickej liečby [24]. Preventívny aj liečebný účinok zinku bol dokázaný pre rôzne vekové kategórie [31,47]. Niektoré nedávne metaanalýzy a systematické prehľady však spochybnili preventívny efekt zinku a skôr podčiarkujú jeho akútne liečebné účinky [23,33].

ZINOK A COVID-19

Ochorenie **covid-19** spôsobené koronavírusom, označeným **SARS-CoV-2**, sa dostalo do centra pozornosti v každej oblasti medicíny. Snahy sa zameriavajú nielen na prevenciu ochorenia vakcínami, ale aj na iné možnosti prevencie, ako aj liečby už vzniknutej infekcie. Samotný imunitný systém hrá svoju úlohu nielen pri zvýšení rizika vzniku ochorenia covid-19, ale aj pri jeho ťažkom priebehu a rozvoji komplikácií [48,49]. **Na základe poznania komplexných imunomodulačných, protivírusových, ale aj protizápalových a cytoprotektívnych účinkov zinku je možné očakávať jeho efekt aj v tejto indi-**

kácii. Objektívne treba priznať, že dosiaľ neexistujú veľké randomizované štúdie, ktoré by jasne potvrdili preventívny a/alebo liečebný účinok zinku pri infekcii SARS-CoV-2. Viaceré práce však priniesli údaje, ktoré môžu podporovať jeho použitie aj pri tomto ochorení, a to tak liečebne, ako aj preventívne [50–52]. Známe sú komplexné protivírusové účinky zinku [53]. Medzi biologické účinky zinku, ktoré by mohli podporiť jeho využitie pri prevencii a liečbe ochorenia covid-19, patrí [54–58]:

- **Ochrana vstupu vírusu do buniek** – podpora mukociliárneho klírensu, udržiavanie integrity epitelových bariér, zmeny v expresii ACE2-receptora so znížením prieniku viriónov do vnútra buniek.
- **Priame inhibičné účinky zinku na replikáciu vírusov** – zinok bráni replikácii vírusu tým, že inhibuje jeho RNA-dependentnú RNA-polymerázu.
- **Modulačné účinky imunitnej odpovede** počas vírusových infekcií.
- **Protizápalové, antioxidantné účinky a účinky regulujúce zápal** počas infekčných ochorení.

Deficit zinku, ktorý je typický pre viaceré chronické choroby predstavujúce riziko pre covid-19 a jeho komplikácie, dokázateľne zvyšuje riziko vzniku ťažkého priebehu ochorenia covid-19 [59], pričom príčinou môže byť aj neprimeraná zápalová odpoveď [60]. Vo väčšine štúdií sa využila na liečbu infekcie covid-19 dávka 30–50 mg zinku denne po dobu 7–10 dní, v prípade hospitalizácie až do 100 mg/deň [61,62]. Niektoré práce naznačili aj možný účinok zinku v liečbe anosmie/hyposmie často spájanej s ochorením covid-19 [63]. Na základe mechanizmov účinku možno predpokladať aj význam zinku v prevencii infekcie SARS-CoV-2 (v dávke 30–40 mg/deň), hoci randomizované klinické štúdie chýbajú.

TERAPEUTICKÉ A PREVENTÍVNE VYUŽITIE PROTIVÍRUSOVÉHO PÔSOBENIA ZINKU

Zinok dokáže pôsobiť v prípade rôznych infekcií tak akútne **terapeuticky**,

ako aj **preventívne**. Podkladom pre jeho úspešné použitie pri infekciách rôzneho pôvodu sú jednak jeho **komplexné imunomodulačné účinky** (v oblasti vrodenej, ako aj získanej imunity), jednak schopnosť aktivovať a následne **regulovať zápalovú kaskádu**, či priamo **vplyvať na tvorbu rôznych antiinfekčných substancií** (interferóny, cytokíny a i.). Zaujímavé sú aj jeho **cytoprotektívne účinky**, čím zinok dokáže chrániť bunky pred poškodením pri infekcii. V štúdiách bolo zároveň dokázané, že dostatok zinku dokáže signifikantne **znižovať replikáciu viriónov**, ako aj delenie baktérií. Dôležitým mechanizmom je kompetícia imunitného systému s daným patogénom o užitú zinku, čo otvára nové možnosti pre antimikrobiálne terapeutické postupy [6,12,22,23,42,64]. V posledných štúdiách sa ukázalo, že využitie zinku imunitným systémom počas infekcie je regulované metalotioneínmi, ktoré zároveň regulujú homeostázu zinku v organizme, a preto je **vhodné počas suplementácie zinku doplniť do liečby aj prirodzené polyfenoly**, napríklad flavonoidy (napr. kvercetin, kurkumín a pod.) [65].

V súčasnosti možno v respiračnej medicíne zinok odporúčať:

- **V liečbe akútnych infekcií horných dýchacích ciest** – predovšetkým bežného prechladnutia; potrebné je včasné nasadenie liečby vo zvýšenej dávke minimálne 75 mg zinku denne u dospelého pacienta po dobu 5 dní.
- Ako **doplnkovú liečbu iných respiračných infekcií** – bronchitída, pneumónia, najmä na vírusovom podklade.
- Ako **doplnok prevencie respiračných infekcií spolu s vitamínmi** (najmä vitamín C a D), prípadne s inými **imunomodulačnými prípravkami** (napr. β -glukány).
- Ako **doplnkovú liečbu chronických respiračných ochorení s predpokladom deficiencie zinku**, napr. chronická obštrukčná choroba pľúc, bronchiálna astma a iné.
- Na základe poznania komplexných imunomodulačných, protivírusových, protizápalových a cytoprotektívnych

účinkov zinku je **možné očakávať jeho efekt aj v liečbe a pri prevencii infekcie covid-19**.

ZÁVER

Respiračné infekcie sú najčastejšie ochorenia riešené v rámci asistovanej samoliečby v lekárňach. Lekárnik je kľúčovým prvotníovým zdravotníckym odborníkom, ktorý riadi samoliečbu pacientov s vírusovými respiračnými infekciami. Jej súčasťou je aj zinok pre jeho komplexné imunomodulačné, protivírusové, protizápalové a cytoprotektívne účinky. Je dôležité, aby lekárnik chápal podstatu biologických mechanizmov pôsobenia zinku a aby v praxi poskytoval správne poradenstvo a manažment liečby respiračných infekcií, vrátane výberu vhodného lieku a jeho správneho užívania. Na dosiahnutie požadovaného protivírusového pôsobenia zinku je potrebné užívať liek podľa odporúčanej schémy (začiatok, dávka, dĺžka užívania). Takto je možné dosiahnuť liečebný aj preventívny potenciál zinku pri rôznych respiračných infekciách, čo má vplyv nielen na samotného pacienta, ale znamená aj nepriame zásahy pri riešení antibiotickej rezistencie či pri ovplyvnení šírenia ľahko prenosných respiračných infekcií v spoločnosti.

Literatúra

1. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr* 2013; 4(2): 176–190. doi: 10.3945/an.112.003210.
2. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012; 7(11): e50568. doi: 10.1371/journal.pone.0050568.
3. Kumssa DB, Joy EJ, Ander EL et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* 2015; 5: 10974. doi: 10.1038/srep10974.
4. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017; 9(6): 624. doi: 10.3390/nu9060624.
5. Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep* 2016; 6: 21850. doi: 10.1038/srep21850.
6. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015; 14(4): 277–285. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008.

7. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gate-keeper of immune function. *Nutrients* 2017; 9(12): 1286. doi: 10.3390/nu9121286.
8. Haase H, Schomburg L. You'd better zinc – trace element homeostasis in infection and inflammation. *Nutrients* 2019; 11(9): 2078. doi: 10.3390/nu11092078.
9. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys* 2016; 611: 58–65. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022.
10. Maywald M, Rink L. Zinc homeostasis and immunosenescence. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 29: 24–30. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.003.
11. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008; 14(5–6): 353–357. doi: 10.2119/2008-00033.Prasad.
12. Ferencik M, Ebringer L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol* 2003; 48(3): 417–426. doi: 10.1007/BF02931378.
13. Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59(5): 991–999. doi: 10.1002/mnfr.201400761.
14. Tsai YL, Ko WS, Hsiao JL et al. Zinc sulfate improved the unbalanced T cell profiles in Der p-allergic asthma: an ex vivo study. *Clin Respir J* 2018; 12(2): 563–571. doi: 10.1111/crj.12563.
15. Hosseini R, Ferns GA, Sahebkar A et al. Zinc supplementation is associated with a reduction in serum markers of inflammation and oxidative stress in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine* 2021; 138: 155396. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155396.
16. Butler CC, Hood K, Verheij T et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009; 338: b2242. doi: 10.1136/bmj.b2242.
17. Pouwels KB, Hopkins S, Lewelyn MJ et al. Duration of antibiotics treatments for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019; 364: l440. doi: 10.1136/bmj.l440.
18. Leis JA, Born KB, Theriault G et al. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of COVID-19. *BMJ* 2020; 371: m4125. doi: 10.1136/bmj.m4125.
19. Jeseňák M, Mináriková D. Akútne infekcie horných dýchacích ciest a ich manažment. *Prakt lekár* 2020; 10(3): 63–70.
20. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. *Praha: Mladá Fronta* 2012.
21. Hemilä H, Chalker E. The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2015; 16: 24. doi: 10.1186/s12875-015-0237-6.
22. Arentz S, Hunter J, Yang G et al. Zinc for prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med* 2020; 7(4): 252–260. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.009.
23. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6(1): e003176. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003176.
24. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Infect Dis* 2008; 197(6): 795–802. doi: 10.1086/528803.
25. Caruso TJ, Prober CG, Gwaltney JM. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structural review. *Clin Infect Dis* 2007; 45(5): 569–574. doi: 10.1086/520031.
26. Watly J, Potocki S, Rowinska-Zyrek M. Zinc homeostasis at the bacterial/host interface – from coordination chemistry to nutritional immunity. *Chemistry* 2016; 22(45): 15992–16010. doi: 10.1002/chem.201602376.
27. Hemilä H, Haukka J, Alho M et al. Zinc acetate lozenges for the treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(1): e031662. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031662.
28. Hemilä H. Duration of the common cold and similar continuous outcomes should be analyzed on the relative scale: a case study of two zinc lozenge trials. *BMC Med Res Methodol* 2017; 17(1): 82. doi: 10.1186/s12874-017-0356-y.
29. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open* 2017; 8(5): 1–7. doi: 10.1177/2054270417694291.
30. Mousa HAL. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017; 22(1): 166–174. doi: 10.1177/2156587216641831.
31. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J* 2011; 5: 51–58. doi: 10.2174/1874306401105010051.
32. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc supplementation reduces common cold duration among healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials with micronutrients supplementation. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(1): 86–99. doi: 10.4269/ajtmh.19-0718.
33. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Databas Syst Rev* 2013; 6: CD001364. doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
34. Science M, Johnstone J, Roth DE et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2012; 184(10): E551–E561. doi: 10.1503/cmaj.111990.
35. Vakili R, Vahedian M, Khodaei GH et al. Effects of zinc supplementation in occurrence and duration of common cold in school aged children during cold season: a double-blind placebo-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2009; 19(4): 379–380.
36. Kurugol Z, Akilli M, Bayram N et al. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr* 2006; 95(10): 1175–1181. doi: 10.1080/08035250600603024.
37. Mossad SB. Effect of zincum gluconicum nasal gel on the duration and symptom severity of the common cold in otherwise healthy adults. *QJM* 2003; 96(1): 35–43. doi: 10.1093/qjmed/hcg004.
38. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1–12. doi: 10.4193/Rhino12.000.
39. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrative care pathways. *Rhinology* 2020; 58(2): 82–111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
40. Saleh NY, Abo El Fotoh WMM. Low serum zinc level: the relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. *Int J Clin Pract* 2018; 72(6): e13211. doi: 10.1111/ijcp.13211.
41. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Efficacy of adjunctive zinc in improving the treatment outcome in hospitalized children with pneumonia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2020; 66(4): 419–427. doi: 10.1093/tropej/fmz082.
42. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review). *Int J Mol Med* 2020; 46(1): 17–26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
43. Saleh P, Sadeghpour A, Mirza-Aghazadeh-Attari M et al. Relationship between plasma levels of zinc and clinical course of pneumonia. *Tanaffos* 2017; 16(1): 40–45.
44. Khera D, Singh S, Purohit P et al. Prevalence of zinc deficiency and effect of zinc supplementation on prevention of acute respiratory infections. *Turk Thorac J* 2020; 21(6): 371–376. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19020.
45. Hasanzadeh Kiabi F, Alipour A, Darvishi-Khezri H et al. Zinc supplementation in adult mechanically ventilated trauma patients is associated with decreased occurrence of ventilator-associated pneumonia: a secondary analysis of a prospective, observational study. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21(1): 34–39. doi: 10.4103/0972-5229.198324.
46. Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int J Epidemiol* 2010; 39(3): 795–808. doi: 10.1093/ije/dyp391.
47. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 837–844. doi: 10.1093/ajcn/85.3.837.
48. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I et al. Immune parameters and COVID-19 infection – association with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 364. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364.

49. Bobcakova A, Petriskova J, Vysehradsky R et al. Immune profile in patients with COVID-19: lymphocyte exhaustion markers in relationship to clinical outcome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 646688. doi: 10.3389/fcimb.2021.646688.

50. Kumar P, Kumar M, Bedi O et al. Role of vitamins and minerals as immunity booster in COVID-19. *Immunopharmacol* 2021; 29(4): 1001–1016. doi: 10.1007/s10787-021-00826-7.

51. Brewer J, Marti JLG, Brufsky A. Potential interventions for SARS-CoV-2 infections: zinc showing promise. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1201–1203. doi: 10.1002/jmv.26523.

52. Oyagbemi AA, Ajibade TO, Aboua YG et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. *J Food Biochem* 2021; 45(2): e13604. doi: 10.1111/jfbc.13604.

53. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019; 10(4): 696–670. doi: 10.1093/advances/nmz013.

54. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11: 1712. doi: 10.3389/fimmu.2020.01712.

55. Pormohammad A, Monych NK, Turner RJ. Zinc and SARS-CoV-2: a molecular modelling study of Zn interactions with RNA-dependent RNA-polymerase and 3C-like proteinase enzymes. *Int J Mol Med* 2021; 47(1): 326–334. doi:10.3892/ijmm.2020.4790.

56. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The implications of zinc therapy in combating the COVID-19 global pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–550. doi: 10.2147/JIR.S295377.

57. Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M et al. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(3): 661–671. doi: 10.1002/mnfr.201500524.

58. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block

the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010; 6(11): e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.

59. Fromonot J, Gette M, Lassoued AB et al. Hypozincemia in the early stage of COVID-19 is associated with an increased risk of severe COVID-19. *Clin Nutr* 2021; S0261–5614(21)00234-X. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.042.

60. Gouda AS, Adbelruhman FG, Elbendary RN et al. A comprehensive insight into the role of zinc deficiency in the renin-angiotensin and kinin-kallikrein system dysfunctions in COVID-19 patients. *Saudi J Biol Sci* 2021; 28(6): 3540–3547. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.03.027.

61. Hrubíško M, Jeseňák M. Možnosti profylaxie a liečby COVID-19 – prehľad aktuálnych poznatkov. *Klin Imunol Alergol* 2021; 31: 4–23.

62. Corrao S, Bocchio RM, Lo Monaco M et al. Does evidence exist to blunt inflammatory response by nutraceutical supplementation during COVID-19 pandemic? An overview of systematic review of vitamin D, vitamin C, melatonin, and zinc. *Nutrients* 2021; 13(4): 1261. doi: 10.3390/nu13041261.

63. Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Hassan MH et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: possible role of zinc. *Biol Trace Elem Res* 2021; 1–8. doi: 10.1007/s12011-020-02546-5.

64. Hojyo S, Fukada T. Roles of zinc signalling in the immune system. *J Immunol Res* 2016; 2016: 6762343. doi: 10.1155/2016/6762343.

65. Rahman MT, Karim MM. Metallothionein: a potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity. *Biol Trace Elem Res* 2018; 182(1): 1–13. doi: 10.1007/s12011-017-1061-8.

Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • M. Jeseňák: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante spoločnosti Takeda Pharmaceuticals Slovakia

s.r.o., Pharming a.s., SOBI, BioCryst Pharmaceuticals Inc, Octapharma Slovakia, Baxalta Slovakia s.r.o., nepenažné plnenie (v zmysle zákona) – Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., CSL Behring Slovakia s.r.o., Pharming a.s., SOBI, ALK Slovakia s.r.o., Stallergenes Greer Slovakia, Novartis Slovakia, Sanofi Pasteur, prednášajúci pre Stallergenes-Greer Slovakia, ALK Slovakia s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., CSL Behring Slovakia s.r.o., SOBI, Pharming a.s., Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution Slovakia s.r.o., GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Slovakia s.r.o., Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o., Pleuran, s.r.o., Mundipharma Slovakia, Chiesi Slovakia s.r.o., Novartis Slovakia, MEDIGROUP s.r.o., AstraZeneca Slovensko, Sanofi Pasteur, Sanofi Genzyme, Ewopharma, spol. s r.o., konzultant/odborný poradca spoločnosti Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Slovakia s.r.o., CSL Behring Slovakia s.r.o., SOBI, Pharming a.s., Novartis Slovakia, Chiesi Slovakia s.r.o., Pleuran, s.r.o., Nutricia, s.r.o. • D. Mináriková: lektorka pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s.r.o.

**prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD.,
MBA, MHA¹**

**doc. PharmDr. Daniela Mináriková,
PhD., MSc.^{2,3}**

¹ Klinika detí a dorastu, Klinika pneumológie a ftizeológie, Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, JLF UK a UN Martin

² Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

³ Inštitút prevencie a intervencie, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave