

Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19

Е.А. Пигарова, А.А. Поваляева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Существование связи между дефицитом витамина D и восприимчивостью к инфекционным заболеваниям предположено более 100 лет назад. Эпидемиологические исследования демонстрируют сильную связь между сезонными колебаниями уровня витамина D и частотой различных инфекционных заболеваний, включая септический шок, острые респираторные инфекции и грипп. Наше понимание метаболизма витамина D и его внескелетных функций значительно улучшилось за последние три десятилетия, а открытие того факта, что рецептор витамина D и 1 α -гидроксилаза, фермент, необходимый для превращения витамина D в его активную форму, присутствуют в клетках иммунной системы, произвело революцию в этой области. Недавние исследования показали, что витамин D регулирует экспрессию специфических эндогенных антимикробных пептидов в иммунных клетках, модулирует иммунный ответ и течение аутоиммунных процессов. Эти действия свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в модулировании иммунного ответа на различные инфекционные заболевания. Публикация посвящена обзору имеющихся в литературе данных об особенностях влияния витамина D на иммунитет, его возможностей в профилактике и лечении вирусных заболеваний с особым фокусом на COVID-19.

Ключевые слова: витамин D, колекальциферол, холекальциферол, COVID-19, коронавирусная инфекция, VDR, иммунитет, острый респираторный дистресс-синдром, CYP28B1.

Для цитирования: Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К. и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000785

The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19

E.A. Pigarova, A.A. Povalyaeva, L.K. Dzeranova, L.Y. Rozhinskaya, N.G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

A link between vitamin D deficiency and susceptibility to infectious diseases was suggested over a hundred years ago. Epidemiological studies show a strong association between seasonal fluctuations in vitamin D levels and the incidence of various infectious diseases, including septic shock, acute respiratory infections, and influenza. Our understanding of vitamin D metabolism and its extra-skeletal functions has improved significantly over the past three decades, and the discovery that the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase, an enzyme needed to convert vitamin D to its active form, is present in the cells of the immune system, revolutionized in this area. Recent studies have shown that vitamin D regulates the expression of specific endogenous antimicrobial peptides in immune cells, modulates the immune response and the course of autoimmune processes; these actions indicate the potential role of vitamin D in modulating the immune response to various infectious diseases. This publication reviews the literature on the effects of vitamin D on immunity, its potential in the prevention and treatment of viral diseases, with a particular focus on COVID-19.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, COVID-19, coronavirus infection, VDR, immunity, acute respiratory distress syndrome, CYP28B1.

For citation: Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000785

ИЛ – интерлейкин

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

DBP – белок-носитель, связывающий витамин D

VDR – рецептор витамина D

TLR – Toll-подобный рецептор

25(OH)D – кальцидиол, 25-гидроксикальциферол витамина D

1,25(OH)₂D – кальцитриол, активный метаболит 1,25-дигидрокси-витамина D₃

Введение

Существование связи между дефицитом витамина D и восприимчивостью к инфекционным заболеваниям предположено более 100 лет назад. Отмечено, что дети с рахитом чаще страдают от инфекций дыхательной системы, и это привело к появлению термина «рахитическое легкое» [1]. Выделение витамина D₃ из масла печени трески, которое использовалось для лечения туберкулеза в 1930-х годах, привело к его широкому применению в лечении и профилактике туберкулеза до введения антиинфекционной химиотерапии в 1950-х годах [2]. В последнее время эпидемиологические исследования продемонстрировали сильную связь между сезонными колебаниями уровня витамина D и частотой раз-

личных инфекционных заболеваний, включая септический шок [3], острые респираторные инфекции и грипп [4].

Наше понимание метаболизма витамина D и его внескелетных функций значительно улучшилось за последние три десятилетия. Открытие того факта, что рецептор витамина D (VDR) и 1 α -гидроксилаза, фермент, необходимый для превращения витамина D в его активную форму, присутствуют в клетках иммунной системы, включая циркулирующие мононуклеарные клетки [5], произвело революцию в этой области. Недавние исследования показали, что витамин D регулирует экспрессию специфических эндогенных антимикробных пептидов в иммунных клетках, модулирует иммунный ответ и течение аутоиммунных процессов; эти действия свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в

модулирования иммунного ответа на различные инфекционные заболевания [5, 6].

В настоящее время мир переживает третью эпидемию коронавирусной инфекции (CoV). Новая эпидемия CoV-инфекции началась в Ухане, провинция Хубэй (Китай), в конце 2019 г. Заболевание первоначально называлось 2019-nCoV [7], но в дальнейшем Всемирной организацией здравоохранения 11 февраля 2020 г. переименовано в COVID-19. Предыдущие эпидемии CoV включают тяжелый острый респираторный синдром – SARS-CoV, который начался в Китае в 2002 г. [8], и ближневосточный респираторный синдром – MERS-CoV, появившийся в 2012 г. [9]. Все эти эпидемии начались с заражения животных, или животные являлись резервуаром для коронавирусной инфекции. Смертность составила >10% для SARS и >35% – для MERS [10]. Непосредственная причина смерти обычно – тяжелая атипичная пневмония [11]. Пневмония также обычно являлась причиной смерти людей, у которых развивается грипп, хотя уровень смертности ниже (1–3%) [12, 13].

Учитывая огромное экономическое влияние эпидемий CoV, необходимо найти способы снижения риска заражения, осложнений и смерти, которые можно легко применять для больших групп населения при низких затратах. При этом витамин D может быть одним из таких кандидатов. Статья посвящена обзору имеющихся в литературе данных об особенностях влияния витамина D на иммунитет, его возможности в профилактике и лечении вирусных заболеваний, в том числе с прицелом на COVID-19.

Метаболизм витамина D в организме

Витамин D поступает в организм из двух источников: путем синтеза в коже под воздействием ультрафиолетового излучения из предшественника 7-дегидрохолестерина в колекальциферол (D_3), а также через пищу в виде животного колекальциферола (D_3) и растительного эргокальциферола (D_2). Метаболические пути, общие для обеих форм, включают: 25-гидроксилирование до кальцидиола – 25(OH)D, которое производится ферментами печени CYP2R1 и CYP27A1 (цитохром P450-ассоциированные 25-гидроксилазы), после чего вторым этапом следует 1 α -гидроксилирование до активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D_3 (кальцитриол, 1,25(OH) $_2$ D), катализируемого ассоциированной с цитохромом P450) 1 α -гидроксилазой (CYP27B1), ферментом, присутствующим в почках, но также и в других экстракренальных тканях, включая иммунные клетки [5, 14]. Благодаря наличию петли обратной отрицательной связи метаболическая активация колекальциферола и связанные с ними катаболические реакции строго регулируются. Положительными регуляторами продукции 1,25(OH) $_2$ D являются паратгормон и уровень кальция, а отрицательными – уровень фосфата и фактор роста фибробластов-23. Все они влияют на активность 1 α -гидроксилазы [15, 16].

Сведения об авторах:

Поваляева Александра Александровна – ассистент Центра аккредитации и симуляционного обучения Института высшего и дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-7634-5457

Дзеранова Лариса Константиновна – д.м.н., гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0002-0327-4619

Рожинская Людмила Яковлевна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0001-7041-0732

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9717-9742

В отличие от почечной формы, CYP27B1, присутствующий в иммунных клетках, не регулируется с помощью передачи сигналов от паратгормона, фактора роста фибробластов-23, кальция или фосфата, но стимулируется цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α и интерферон γ [17, 18]. В свою очередь, CYP27B1 в кератиноцитах активируется в ответ на повреждение и активацию Toll-подобного рецептора (TLR) [17]. Экстракренальная экспрессия этого фермента может также стимулироваться альтернативными рецепторами распознавания патогенов [19]. Регуляция экстракренальной 1 α -гидроксилазы сильно зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D [18].

Оба метаболита, 25(OH)D и 1,25(OH) $_2$ D, транспортируются в кровотоке белком-носителем, связывающим витамин D (DBP), с более высокой аффинностью к этому транспортеру для 25(OH)D [18]. Дегградация обоих метаболитов катализируется CYP24A1, мультикаталитическим ферментом, который приводит к 24-гидроксилированию и образованию 24,25(OH) $_2$ D и 1,24,25(OH) $_3$ D, которые впоследствии превращаются в кальцитроевую кислоту [15]. Циркулирующий кальцидиол также может быть преобразован CYP24A1 в неактивный 1,25(OH) $_2$ D-26,23-лактон и 24,25(OH) $_2$ D [18].

Некоторые метаболиты, такие как 3-эпимеры, открытые в кератиноцитах человека в 1994 г., образующиеся при эпимеризации C-3 в кольце A из 25(OH)D, 1,25(OH) $_2$ D и 24,25(OH) $_2$ D, имеют лишь немного более слабую биологическую активность, чем 1,25(OH) $_2$ D [20].

Геномное и негеномное действие витамина D

Витамин D влияет на клеточные обменные и регуляторные процессы через геномные и негеномные пути. Главным образом он действует посредством связывания со своим рецептором VDR, а затем, после дополнительного образования гетеродимера с ретиноидным рецептором X (RXR) и транслокации в ядро, связывается с чувствительными к витамину D элементами в структуре ДНК (VDRE), что обеспечивает транскрипцию различных генов. Помимо гомеостаза кальция и костного метаболизма витамин D генерирует много внеклеточных эффектов через VDR, который присутствует в большинстве тканей организма [21]. Активация этого рецептора является основой для регуляции приблизительно 3% генома человека. Через этот механизм витамин D оказывает воздействие на иммунные и неврологические функции и играет положительную роль в дерматологических, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваниях, противораковой защите и аутоиммунных заболеваниях [21, 22].

Негеномный путь заключается в инициации быстрых реакций через воздействие на структуры клеточных мембран и также отмечен для гормонов щитовидной железы, эстрогенов и кортикостероидов [22]. Предположительно, витамин D внегеномно действует через 1,25(OH) $_2$ D-связанный с мембраной стероидсвязывающий белок быстрого ответа, также известный как белок стресса эндоплазматического ретикулума 57, через который витамин D регулирует быстрый отток кальция из клеток и активность кальций-активируемых каналов для хлора [23]. Также негеномные реакции на кальцитриол опосредуются через системы фосфолипазы C,

Контактная информация:

Пигарова Екатерина Александровна – д.м.н., и.о. дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(910)443-35-57; e-mail: kpigarova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6539-466X

протеинкиназы C и фосфатидилинозитол-3'-киназы, инициируя открытие кальциевых каналов и передачу сигнала на Ras/MAPK [18, 23].

Как обнаружено в последние годы, полиморфизмы в некоторых ферментах и белках, связанных с витамином D, таких как CYP28B1, CYP2R1, CYP24A1, DBP и VDR (наиболее изученные полиморфизмы FokI, TaqI, ApaI и BsmI), могут влиять на восприимчивость людей в том числе к инфекционным заболеваниям и их осложнениям, реакцию на противовирусное лечение [18].

Эпидемиология дефицита и недостатка витамина D

Исследования последнего десятилетия, когда появилась возможность точного и быстрого определения витамина D в крови, сигнализируют о мировой пандемии дефицита и недостаточности витамина D, в том числе на территории Российской Федерации [24, 25]. Более 50–92% населения в разных странах мира имеют уровни витамина D <30 нг/мл, что расценивается как недостаточные. В Европе концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <12,5 и <20 нг/мл, отражающие выраженный дефицит и дефицит витамина соответственно, зарегистрированы у 13,0 и 40,4% общей численности населения, а в США, где функционирует программа добавления витамина D в продукты и широко распространен прием его как добавки к пище, – у 6,7 и 26,0% жителей соответственно [25, 26].

Объяснением такого широкого распространения низких уровней витамина D является то, что только 20% нашего запаса витамина D мы потребляем с пищей. Ожидается, что оставшиеся 80% будут образовываться в нашей коже от ультрафиолетового излучения солнца. В отличие от рекомендаций 1960-х годов, где для профилактики рахита назначались дозировки витамина D от 4000 до 5000 МЕ/сут, наша диета сегодня бедна дикой рыбой (которая в 10 раз богаче витамином D, чем выращенная фермерским способом), дикими яйцами и свежим молоком. Сейчас дети играют, а люди целый день работают в помещении, а для предотвращения меланомы используется мощная солнцезащитная косметика – все это обуславливает высокую распространенность дефицита витамина D даже в солнечных странах [27, 28].

Дефицит витамина D также описывается как пандемия, особенно в Европе, независимо от возраста, этнической принадлежности и широты. Недавние данные показали, что 40% европейцев испытывают дефицит витамина D – уровень 25(OH)D <20 нг/мл. Выявлена значимая ассоциация между распространенностью дефицита витамина D в наиболее часто поражаемых COVID-19 странах и широтой их географического расположения. Дефицит витамина D чаще встречается в странах с субтропической и средней широтой, чем в странах с тропической и высокой широтой. Чаще всего страдают страны с выраженным дефицитом витамина D (уровни менее 10 нг/мл): субтропические (Саудовская Аравия – 46%, Катар – 46%, Иран – 33,4%, Чили – 26,4%) и средних широт (Франция – 27,3%, Португалия – 21,2%, Австралия – 19,3%). В некоторых странах с высокими широтами, например в Норвегии, Финляндии, Швеции, Дании и Нидерландах, частота выявления выраженного дефицита витамина D составляет почти 0%, что обусловлено особенностями питания (жирные сорта дикой морской рыбы) и программами по дополнительному приему витамина D в виде витаминных добавок [29].

Многими странами для контроля пандемии COVID-19, уменьшения нагрузки на систему здравоохранения внедрены

меры по самоизоляции жителей с введением жестких мер по ее контролю. Данные меры, вне всякого сомнения, могли внести и свой негативный вклад в общую распространенность низких уровней витамина D.

Витамин D и острые респираторные вирусные инфекции

За последние 20 лет многие исследователи неоднократно отмечали, что витамин D обладает антимикробной активностью не только против туберкулеза, но и против широкого круга острых респираторных патогенов. В систематическом обзоре 2013 г. D. Jolliffe и соавт. определили 25 подходящих обзорных исследований (4 перекрестных, 8 контрольных, 13 когортных) витамина D и острых респираторных заболеваний [30]. Авторы обнаружили, что в этих исследованиях преимущественно сообщалось о статистически значимых связях между низким статусом витамина D и повышенным риском острых респираторных вирусных инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей. В исследованиях участвовало большое число людей всех возрастов, различных географических регионов с широким распределением сывороточных уровней 25(OH)D. Когортные исследования являлись многочисленными и тем самым подтвердили, что дефицит витамина D действительно предшествовал возникновению острых респираторных вирусных инфекций, обратная причинно-следственная связь крайне маловероятна.

Витамин D имеет множество механизмов, с помощью которых снижает риск инфекции и смерти от инфекционных заболеваний. Эти механизмы можно сгруппировать в три категории: физический барьер, клеточный (врожденный) иммунитет и адаптивный иммунитет. При этом четкие функции витамина D в иммунной системе трудно определить, поскольку иммунный ответ не является статическим процессом и зависит в том числе от стадии инфекции.

Физический барьер

Витамин D помогает поддерживать плотные соединения, щелевые и адгезивные соединения (например, E-кадгерин) [31]. В нескольких статьях обсуждается, как вирусы нарушают целостность соединения, увеличивая вероятность заражения вирусами и другими микроорганизмами. Это действие вирусов – важная причина, по которой вирусные инфекции переходят в пневмонию [32, 33].

Клеточный (врожденный) иммунитет

Врожденный иммунный ответ может быть определен в целом как неспецифический, хотя он является первой линией защиты от инфекционных агентов и инициирует презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам. Витамин D через генерацию 1,25-дигидроксивитамина D усиливает естественный клеточный иммунитет частично за счет индукции антимикробных пептидов, человеческого кателицидина LL-37 и дефенсинами [34, 35].

Кателицидины проявляют прямую антимикробную активность против целого ряда микробов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, оболочечные или безоболочечные вирусы и грибы. В исследованиях на клеточных культурах витамин D проявлял противовирусную эффективность, особенно в отношении оболочечных вирусов, к которым относится и COVID-19. Эти пептиды убивают вторгающиеся патогены, нарушая их клеточные мембраны, и могут нейтрализовать биологическую активность их эндотоксинов [34, 36]. В доклинических исследованиях 1,25(OH)₂D через кателицидин снижал репликацию

Таблица 1. Влияние витамина D на клетки приобретенного иммунного ответа

- CD4+ Т-лимфоциты (↓Т-эффекторные;Т-регуляторные)
- CD8+ Т-лимфоциты (↓Тс1, Тс2 и Тс17)
- γ -, δ -Лимфоциты (↓ИФН- γ)
- В-лимфоциты (↓пролиферации, ↓плазматических клеток, ↓IgM, ↓IgD, ↓IgE, ↑ИЛ-10, ↑IgG4, индукция апоптоза)

Дендритные клетки (↓костимуляторных молекул, ↓комплексов гистосовместимости II типа, ↓CCL17/CCL22, ↓провоспалительных цитокинов, ↑ИГПТЗ, ↑PDL1, ↑ИЛ-10)

Примечание. Ig – иммуноглобулин, CCL – хемокиновый лиганд, ИГПТЗ – иммуноглобулиноподобный транскрипт 3, PDL1 – лиганд запрограммированной смерти 1.

вируса гриппа А, уменьшал репликацию ротавируса как *in vitro*, так и *in vivo*, а в клинических исследованиях отмечено, что добавление 4000 МЕ/сут витамина D уменьшало инфекцию вирусом лихорадки денге [36].

Критическими точками для врожденного иммунного ответа являются TLR, которые присутствуют в макрофагах, полиморфно-ядерных клетках, моноцитах и эпителиальных клетках. TLR распознают молекулы патогенов, например липополисахариды бактерий или вирусные нуклеиновые кислоты и белки. Такие активированные TLR высвобождают цитокины, которые индуцируют активные формы кислорода и антимикробные пептиды, кателицидины и дефенсины [18, 37]. Некоторые типы TLR влияют или зависят от индукции VDR. Например, экспрессия корцептора TLR4, костимулирующей молекулы CD-14, индуцируется под действием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в моноцитах и эпидермальных кератиноцитах. В свою очередь, повышенная экспрессия CYP27B1 в макрофагах является результатом действия антимикробных пептидов, что в свою очередь стимулирует TLR2 [38]. Как показали С. Greiller и соавт. [39], лигирование гетеродимера TLR2/1 в макрофагах активирует CYP27B1, подобно лигированию TLR8 агонистом этого рецептора или TLR4 липополисахаридом.

Воспалительные цитокины фактор некроза опухоли α и интерлейкины – ИЛ-1 β , 6 и 12 продуцируются на ранней стадии врожденного иммунного ответа. Эти цитокины помимо прочего индуцируют синтез белков острой фазы и способствуют привлечению и активации клеток адаптивного иммунного ответа и ИЛ-15, которые генерируют нейтрофилы и естественные клетки-киллеры [39].

Приобретенный (адаптивный) иммунитет

Адаптивная иммунная система учится вырабатывать высокоспецифичные иммунные ответы, направленные на широкий спектр антигенов, включая микробные, экологические, опухолевые и даже собственные антигены. Ее работа характеризуется созданием иммунологической памяти, которая определяется как способность более эффективно и быстро реагировать на антигены, которые встречались ранее. Таким образом, адаптивные иммунные ответы чрезвычайно эффективны и необходимы для обеспечения защитного иммунитета к ряду патогенных микроорганизмов. Они могут, однако, также привести к развитию патологических состояний из-за неадекватных реакций на собственные антигены или безвредные антигены в нашей среде, такие как аллергены [5].

Первичная эффекторная клетка адаптивного иммунного ответа – лимфоциты, основными категориями которых являются антителопродуцирующие В- и Т-лимфоциты, которые далее подразделяются на CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты. Важно отметить, что эти разные классы лимфоцитов специализированы для реагирования на конкретные патологические проблемы и запускают уникальные пространственно-временные реакции.

А. Handel и соавт. определили, что Т-лимфоциты содержат тысячи геномных сайтов связывания VDR, что указывает на способность витамина D интенсивно модулировать транскрипцию генов в этих клетках [40]. Более того, показано, что активация Т-лимфоцитов увеличивает экспрессию VDR и индуцирует экспрессию CYP27B1 как в CD4+ [41], так и в CD8+ Т-лимфоцитах [42]. Влияние витамина D на клетки приобретенного иммунного ответа суммировано в **табл. 1**.

В разных исследованиях влияния дефицита витамина D на эффективность вакцинирования против различных вирусов, в частности вирусов гриппа, показано, что низкие уровни витамина D могут снижать иммуногенный ответ вакцины, а их коррекция потенциально улучшает эффективность вакцинации против гриппа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить влияние дефицита витамина D на отдельные штаммы вакцины [43].

Особенности патогенеза COVID-19 и влияние на них витамина D

Коронавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы, пик инфекции обычно наступает зимой, а причиной смерти обычно является вирусная или вирусно-бактериальная пневмония [44]. Человеческий кателицидин может снижать выработку провоспалительных цитокинов в легких мышей, инфицированных оболочечными вирусами, что подразумевает прямое противовирусное действие [34]. Клиническое исследование пациентов с астмой показало, что применение кальцитриола снижало риск острых респираторных инфекций, связанных с увеличением LL-37 [45].

Общие симптомы инфекции COVID-19 включают лихорадку, кашель и миалгию или общую слабость. По данным С. Huang и соавт., большое число пациентов испытывали тяжелые осложнения, включающие острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), – 29%; 32% пациентов нуждались в поступлении в отделение интенсивной терапии, а 15% умерли [46]. В другом сообщении, N. Chen и соавт., включавшем анализ 99 случаев, у 17% пациентов развился ОРДС, из них 11% стало хуже в течение нескольких дней, и они умерли [47]. В конце мая 2020 г. отмечено, что показатели смертности от COVID-19 в России в 7,4 раза ниже, чем по миру в целом, а для Москвы составляют 1,3%, что даже при учете погибших пациентов с положительным тестом на вирус, но без симптомов пневмонии не превышает 2,8% [48].

Патогенез COVID-19 все еще остается недостаточно ясным, нет терапевтических средств с доказанной эффективностью, хотя эмпирико-патогенетический опыт лечения, безусловно, накапливается. Так, показано, что основой патогенеза тяжелых форм с развитием ОРДС является «цитокиновый шторм», включающий значительное выделение провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, фактора некроза опухолей α и ИЛ-12 [49]. Примечательно, что по-

вышение С-реактивного белка, являющегося суррогатным маркером системного воспаления и «цитокинового шторма», связано с дефицитом витамина D [50].

В аутопсийных образцах легких пациентов, умерших от тяжелой инфекции COVID-19, гистологическое исследование показало двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с клеточными фибромиксоидными экссудатами, обнаружены мононуклеарные воспалительные лимфоциты, что является морфологическим последствием «цитокинового шторма». Анализ иммунных характеристик пациентов с COVID-19 обнаружил, что aberrantные патогенные Т-клетки и воспалительные моноциты с большим количеством секретирующих цитокинов могут спровоцировать воспалительный шторм [51].

Также важно, что витамин D участвует в двух других критических регуляторных системах. Например, гиповитаминоз D способствует повышению активности ренин-ангиотензиновой системы, хронической активации которой может привести к сердечно-сосудистой патологии и снижению функции легких [52]. Недавно T. Hanff и соавт. предположили, что лекарственные препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличивать мембранные уровни ангиотензинпревращающего фермента 2, увеличивая доступные ворота для инфекции COVID-19 [53]. Считается, что инфекция COVID-19 снижает функцию ангиотензинпревращающего фермента 2, что приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, которое, в свою очередь, может способствовать развитию ОРДС или молниеносного миокардита. Другой характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является коагулопатия. У пациентов с крайне тяжелой формой заболевания обнаружен более высокий уровень D-димера, что указывает на преимущественно протромботический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [54]. Подтверждено, что микрососудистый тромбоз обнаружен в тканях легких пациентов с COVID-19, при этом дефицит витамина D коррелировал с повышенным риском развития такого тромбоза, а витамин D контролирует экспрессию нескольких генов, относящихся к клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозу и ангиогенезу [55].

Таким образом, влияние витамина D на иммунную систему могло бы противодействовать COVID-19 на различных уровнях: предотвращение попадания вируса в организм, модуляцию иммунного ответа со снижением развития «цитокинового шторма» и усиление иммунологической памяти с помощью приобретенного иммунитета, что особенно важно в предотвращении второй волны и повышения эффективности вакцинации.

Исследования витамина D при COVID-19

Несколькими группами исследователей обращено внимание на связь COVID-19 с дефицитом витамина D. В поперечном исследовании в Европе смертность от COVID-19 в значительной степени связана со статусом витамина D в разных популяциях [56, 57].

Если обратиться на сайт <https://clinicaltrials.gov/>, то можно по ключевым словам найти 7 проводимых или заявляемых к проведению исследований витамина D при COVID-19, три из которых относятся к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ). Безусловно, подтверждение причинно-следственной связи возможно только после проведения РКИ, но данные уже проведенных одномоментных исследований представляют не меньший интерес.

Группа итальянских исследователей под руководством A. D'Avolio ретроспективно провела исследование уровней 25(OH)D в крови, полученные от группы пациентов из Швейцарии. В этой когорте пациентов у лиц с подтвержденным COVID-19 (медиана 11,1 нг/мл) обнаружены значительно более низкие уровни 25(OH)D ($p=0,004$) по сравнению с небольшими пациентами (24,6 нг/мл); это также подтверждено стратификацией пациентов по возрасту старше 70 лет [58].

Используя базу данных трех больниц в странах Южной Азии, M. Alipio провел ретроспективное многоцентровое исследование 212 случаев с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 [59]. Из общего числа случаев 49 (23,1%) определены как легкие, 59 (27,8%) – средней тяжести, 56 (26,4%) – тяжелые, а 48 (22,6%) – критические. Средний уровень 25(OH)D составил 23,8 нг/мл: у пациентов с легким течением – 31,2 нг/мл, средней тяжести – 27,4 нг/мл, тяжелого течения – 21,2 нг/мл и 17,1 нг/мл для критически больных пациентов, что являлось статистически значимыми различиями для всех клинических вариантов ($p<0,001$).

В другом исследовании из Индонезии авторы оценивали различные факторы, связанные со смертностью от COVID-19. Результаты показали, что большинство случаев смерти связано с мужским полом и пожилым возрастом, наличием ранее выявленных патологических состояний здоровья и низким уровнем витамина D. При контроле возраста, пола и сопутствующей патологии статус витамина D оказался тесно связан со смертельным исходом при COVID-19 [60].

Таким образом, возможная связь между выраженным дефицитом витамина D, тяжестью течения и смертностью, связанной с COVID-19, с учетом редких побочных эффектов и высокой безопасности, прием препаратов витамина D и/или обогащение пищи признаются многими врачами и исследователями как многообещающая вспомогательная терапия для этих двух проблем общественного здравоохранения во всем мире [29]. Исследования статуса витамина D и полиморфизмов VDR у пострадавших могут помочь объяснить «необычное поведение» распространения SARS-CoV-2 и огромное разнообразие клинических проявлений и исходов COVID-19 [61].

Лечение и профилактика дефицита/недостаточности витамина D

Нет сомнений в том, что РКИ крайне необходимы, чтобы помочь выяснить, есть ли особая роль витамина D при COVID-19, но данные таких исследований при других бактериальных и вирусных инфекциях дают надежду на их подтверждение. В арсенале врача, имеющегося для использования в настоящее время, есть принятые профессиональными сообществами клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D. Согласно современным научным знаниям, нормальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови признаны 30–100 нг/мл, с целевыми значениями от 40 до 60 нг/мл, позволяющие избежать долгосрочных негативных последствий для здоровья [25, 62, 63]. Выраженный дефицит витамина D присутствует при уровнях 25(OH)D < 20 нг/мл, при уровнях между 21–29 нг/мл – недостаточность витамина D.

Для достижения уровней 25(OH)D в крови > 30 нг/мл в большинстве случаев в современных условиях необходим дополнительный прием добавок витамина D. Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол (D₃), что объясняется сравнительно большей эффективностью колекальциферола в сравнении с эр-

Таблица 2. Схемы назначения препаратов витамина D

При дефиците витамина D (<20 нг/мл) насыщающая доза – 400 000 МЕ: ежедневный прием – 7000 МЕ в течение 8 нед
При недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) насыщающая доза – 200 000 МЕ: ежедневный прием – 7000 МЕ в течение 4 нед
Профилактика дефицита/недостаточности и поддержание целевых уровней витамина D (30–60 нг/мл): ежедневный прием – 1000–2000 МЕ постоянно

гокальциферолом (D₂) в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови [64].

Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых [40] лечение дефицита витамина D (<20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ, а для недостаточности витамина D (20–29 нг/мл) – с 200 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Насыщение может проводиться с использованием различных схем терапии (табл. 2).

Средства, содержащие колекальциферол, могут выпускаться в различных формах (водный и масляный раствор, капсулы, таблетки) и дозировках, а также могут быть зарегистрированы в качестве лекарственных средств или БАД.

К заслуживающим внимания средствам, содержащим колекальциферол, можно отнести биологически активные добавки линейки ДЕТРИМАКС®.

ДЕТРИМАКС® выпускается в виде таблеток с риской, содержащих витамин D в дозировке 1000 и 2000 МЕ, и масляного раствора (ДЕТРИМАКС® Актив), содержащего в 1 капле 500 МЕ витамина D₃. Масляный раствор ДЕТРИМАКС® Актив не содержит сахара, ароматизаторов, красителей и Е-добавок. Важной особенностью ДЕТРИМАКС® Актив является наличие удобной помпы-дозатора, позволяющей точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D без переворачивания флакона, что снижает вероятность проливания. Помпа-дозатор делает неосуществимым случайное увеличение дозы. Линейка ДЕТРИМАКС® предназначена для воспол-

нения ежедневной потребности организма человека в витамине D и поддержания его на достаточном уровне.

Заключение

Недавние исследования показали высокую распространенность недостаточности и явного дефицита витамина D среди людей во всем мире. По мере того как наши знания о внескелетных функциях витамина D продолжают расти, клиническая значимость поддержания достаточных сывороточных уровней витамина D становится все более очевидной. Исследования ясно показывают, что витамин D вне сомнения – часть сложных процессов, влияющих на иммунный ответ. Таким образом, оценку состояния витамина D и поддержание оптимального его уровня в сыворотке крови следует рассматривать одним из приоритетов улучшения состояния общепопуляционного здоровья, в том числе в рамках борьбы с инфекционными заболеваниями. Результаты представленных исследований также не исключают предпосылок для включения витамина D в качестве адъюванта в комплексную терапию инфекции COVID-19 с целью снижения вероятности развития грозных осложнений, таких как «цитоксиновый шторм», и таким образом, уровня смертности.

Обзор литературы подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект No19-15-00243).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Fernandes AS, Lobo S, Sandes AR, et al. Vitamin D-dependent rickets: a resurgence of the rachitic lung in the 21st century. *BMJ Case Rep.* 2015 Oct 19;2015. pii: bcr2015212639. doi: 10.1136/bcr-2015-212639
- Dedicoat M. Where next with for vitamin D and tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Mar 1;24(3):265. doi: 10.5588/ijtld.20.0045
- Wang Y, Shi C, Yang Z, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcomes related to septic shock in children with critical illness: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Aug;73(8):1095-101. doi: 10.1038/s41430-018-0249-0
- Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162
- Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36(1):62-6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. The effect of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;36(1):62-6 (In Russ.)].
- Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* 2020 Apr 19;12(4). pii: E1140. doi: 10.3390/nu12041140
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2001017. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362:1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2
- Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369:407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306742
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses* 2019, 11. doi: 10.3390/v11010059
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23:130-7. doi: 10.1111/resp.13196
- Britten R. The incidence of epidemic influenza, 1918–19. *Public Health Rep.* 1932;47:303-39.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Пульмонология.* 2011;6:62-8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Features of the course of pneumonia in pandemic influenza A/H1N1/09. *Pulmonology.* 2011;6:62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-62-68
- Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(2):33-42 [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):33-42 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet2012233-42
- Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений. *Consilium Medicum.*

- 2019;21(4):84-90 [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90 (In Russ.)].
16. Пигарова Е.А., Повалыева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D для профилактики и лечения рахита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5 [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of rickets in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;3:40-5 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190342
 17. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50:194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006
 18. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza – Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419
 19. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
 20. Odroważ-Sypniewska G, Karczmarewicz E, Paprotny Ł, Płudowski P. 3-epi-25(OH)D – A new metabolite, potential biological function, interference in laboratory assays. *Stand Med Pediatr*. 2012;9:680-6.
 21. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Nonclassical effects of vitamin D. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):90-101 (In Russ.)].
 22. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1287:45-58. doi: 10.1111/nyas.12129
 23. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5:3993-4021. doi: 10.3390/nu5103993
 24. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(3):15-20 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Epidemiology of Vitamin D Deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteol10038
 25. Пигарова Е.А. Основные положения клинических рекомендаций Российской Ассоциации Эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(2):29-32 [Pigarova EA. The main provisions of the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists "Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention". *Osteoporosis and bone diseases*. 2015;18(2):29-32 (In Russ.)].
 26. Cashman KD, Sheehy T, O'Neill CM. Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *Eur J Nutr*. doi: 10.1007/s00394-018-1607-3
 27. Papadimitriou DT. The Big Vitamin D Mistake. *J Prev Med Public Health*. 2017 Jul;50(4):278-81. doi: 10.3961/jpmph.16.111
 28. Пигарова Е.А., Повалыева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. Рус. мед. журнал. *Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):102-6 [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis is a new look at a known problem. *Rus honey. magazine. Medical Review*. 2019;3(10-2):102-6 (In Russ.)].
 29. Kara M, Ekiz T, Ricci V, et al. 'Scientific Strabismus' or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *Br J Nutr*. 2020;1-20. doi: 10.1017/S0007114520001749
 30. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-9. doi: 10.1016/j.jsmb.2012.11.017
 31. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:96-108. doi: 10.1002/mnfr.201000174
 32. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:90-7. doi: 10.1017/S0029665111003351
 33. Rossi, G.A.; Fanous, H.; Colin, A.A. Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. *Pediatr. Pulmonol*. 2020. doi: 10.1002/ppul.24699
 34. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40:225-35. doi: 10.5114/ceji.2015.51359
 35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
 36. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:1449-61. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449
 37. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*. 2015;83:83-91. doi: 10.1111/sji.12403
 38. Bikle DD. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1376:29-51. doi: 10.1111/nyas.13219
 39. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240-70. doi: 10.3390/nu7064240
 40. Handel AE, Sandve GK, Disanto G, et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease. *BMC Med*. 2013;11:163. doi: 10.1186/1741-7015-11-163
 41. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*. 2014;15:35. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
 42. Ooi JH, McDaniel KL, Weaver V, Cantorna MT. Murine CD8+ T cells but not macrophages express the vitamin D 1alpha-hydroxylase. *J Nutr Biochem*. 2014;25:58-65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.003
 43. Lee MD, Lin CH, Lei WT, et al. Does Vitamin D Deficiency Affect the Immunogenic Responses to Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):409. doi: 10.3390/nu10040409
 44. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019;16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0
 45. Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdova-Aguirre JC, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*. 2018;108:239-46. doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.001
 46. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 47. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 48. Available from: <https://www.bbc.com/russian/features-52839688>
 49. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
 50. Parlak E, Ertürk A, Çağ Y, et al. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:18302-10.
 51. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 52. Shi Y, Liu T, Yao LI, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep*. 2017;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6
 53. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa329
 54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 55. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
 56. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation; potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J*;113(5):P81.
 57. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*. 2020;100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041

58. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):E1359. doi: 10.3390/nu12051359
59. 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> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
60. Raharusun P, Sadiyah P, Budiarti C, et al. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study (April 26, 2020). <https://ssrn.com/abstract=3585561> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
61. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020
62. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-8 [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(4):403-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
63. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204

Поступила 10.06.2020