

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

И. П. Кушникова, Н. В. Нелидова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – осуществить обзор современной научной литературы, посвященной влиянию витамина D на иммунитет и новую коронавирусную инфекцию. **Материал и методы.** Проведен анализ научной литературы, представленной в базах данных PubMed, eLIBRARY и др. Глубина поиска – 10 лет. Поиск производился по следующим ключевым словам: витамин D, иммунитет, COVID-19. **Результаты.** Витамин D оказывает влияние на врожденный клеточный и адаптивный иммунитет. Его иммуномодулирующий эффект связан с активацией противовирусной активности, влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов и снижением синтеза провоспалительных цитокинов. Дефицит витамина D сопровождается снижением резистентности организма к бактериальным и вирусным заболеваниям, в том числе к новой коронавирусной инфекции. В качестве одного из перспективных направлений в профилактике и лечении COVID-19 можно рассматривать прием витамина D, который поддерживает противовирусный иммунитет и способен ослаблять «цитокиновый шторм».

Ключевые слова: витамин D, иммунитет, острые респираторные заболевания, COVID-19, SARS-CoV-2.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;

14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Кушникова Ирина Павловна, e-mail: ira222052@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D в организме человека не ограничивается влиянием только на фосфорно-кальциевый обмен и костную систему, он влияет на эндокринную, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы, играет существенную роль в формировании врожденного и адаптивного иммунитета. Накапливается все больше данных о возможном влиянии витамина D на новую коронавирусную инфекцию.

Цель – провести обзор современных данных, представленных в научной литературе, о влиянии витамина D на иммунитет и новую коронавирусную инфекцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научной литературы в базах данных PubMed, eLIBRARY и др. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: витамин D, иммунитет, COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм витамина D хорошо изучен, но его биологическая роль в организме человека остается предметом дальнейшего исследования. Витамин D поступает в организм двумя путями: синтезируется в коже под воздействием солнечных лучей (около 80 % от необходимой дозы) и всасывается в кишечни-

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF VITAMIN D AND NOVEL CORONAVIRUS DISEASE

I. P. Kushnikova, N. V. Nelidova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to review the current evidence of the effects of vitamin D on immunity and coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Material and methods.** The analysis of scientific literature sources in the databases PubMed, eLIBRARY.RU, etc. is made. The keywords used are vitamin D, immunity, and COVID-19. **Results.** Vitamin D affects innate cellular and acquired immunity. Its immunomodulatory effect is associated with the activation of antiviral activity, the influence on the differentiation of T-lymphocytes, and a decrease in the synthesis of pro-inflammatory cytokines. Research confirms a clear link between low vitamin D levels and a range of infectious diseases, including severity and mortality from the COVID-19. One of the promising areas in the prevention and treatment of COVID-19 can be the administration of vitamin D, which supports antiviral immunity and reduces the effects of the cytokine storm.

Keywords: vitamin D, immunity, acute respiratory diseases, COVID-19, SARS-CoV-2.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;

14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Irina P. Kushnikova, e-mail: ira222052@mail.ru

ке из пищевых продуктов (около 20 %). Пероральный витамин D и синтезированный в результате фотохимической реакции являются неактивными метаболитами, их гидроксилирование в печени приводит к образованию 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) – промежуточной транспортной формы. Именно концентрацию этого метаболита определяют в крови для оценки обеспеченности витамином D. Затем происходит образование гормонально активного метаболита (кальцитриола) в почках или других органах.

Экспериментальные исследования последних лет доказали влияние витамина D на врожденный клеточный и адаптивный иммунитет. Врожденный иммунитет – это первая линия защиты организма, которая обеспечивается барьерной функцией слизистых оболочек – нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками. Адаптивный иммунный ответ связан с активацией антигенпрезентирующих клеток Т- и В-лимфоцитов [1]. Дефицит или недостаток витамина D играет роль в патогенезе ряда инфекционных заболеваний: туберкулеза, вируса иммунодефицита человека, вируса гепатита С, гриппа, паразитарных и системных грибковых инфекций [2].

Витамин D – это стероидный гормон, влияющий на экспрессию генов в клетке за счет связывания с ядерными рецепторами и активации определенных генов-мишеней. Полногеномный анализ рецепторов к витамину D выделил более 2 700 генов, которые экспрессируются при активации рецепторов к витамину D (VDR). Среди них 155 генов участвуют в осуществлении противовирусного иммунитета [3]. Рецепторы к витамину D располагаются на разных клетках и в большом количестве – на клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах). Одним из механизмов противомикробного действия витамина D является активация этих рецепторов и последующая продукция нейтрофилами антимикробных пептидов (кателицидинов и дефензинов).

Кателицин представляет собой антимикробный пептид, который продуцируют многие млекопитающие. Он обеспечивает врожденный иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов. Этот пептид обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов. Исследования, проведенные М. Fairchok и соавт. [4], I. B. Bahn и соавт. [5], доказали связь между уровнем 25(OH)D и кателицидином у взрослых, больных сепсисом. Так, у пациентов с тяжелым течением сепсиса уровни 25(OH)D имеют прямую корреляцию с исходными уровнями кателицидина. Помимо этого, отмечено увеличение уровней кателицидина после лечения высокими дозами эргокальциферола. Была установлена минимальная концентрация в сыворотке крови 25(OH)D, необходимая для активации кателицидина, – 32 нг/мл [5].

В научных работах отмечена роль витамина D в индукции еще одного вида антимикробных пептидов – дефензинов, которые, как и кателицин, имеют в промоторном центре гена D-зависимый рецептор. Эффект противомикробных пептидов в реализации противоинфекционного иммунитета обусловлен связыванием с цитоплазматической мембраной бактерий или белковой оболочкой вируса. Это приводит к нарушению целостности клеток и позволяет пептиду проникать внутрь бактерий и вирусов [2, 5, 6].

Согласно результатам исследований, проведенных М. С. Pletz и соавт. [7], имеется связь между дефицитом витамина D и повышенной восприимчивостью к инфекциям дыхательных путей. Показана значимая и независимая отрицательная корреляция между низкими уровнями 1,25(OH)D и тяжестью пневмонии у взрослых. Достаточно высокие уровни витамина D в крови ассоциированы со снижением степени тяжести и частоты обострений хронических инфекционных заболеваний легких.

Витамин D влияет на антигенпрезентирующие клетки иммунной системы, воздействуя на дифференцировку и функции этих клеток, что сопровождается повышением их толерантности и снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости на клеточной мембране. Это приводит к снижению презентации антигена и продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12), увеличению продукции интерлейкина-10 (ИЛ-10) (тормозного цитокина) [8]. За счет этого механизма витамин D ингибирует синтез в макрофагах целого ряда провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли некроза-α (ФНО-α) и транскрипционного ядерного фактора каппа (NF-κB) [6, 9].

Реализация влияния на адаптивный иммунитет связана с участием в регуляции деления и дифференцировки Т-лимфоцитов. Витамин D способен увеличивать количество Т-клеток памяти, а за счет регулирования деления Т-лимфоцитов Т-хелперов увеличивает активность противовирусного иммунитета [6].

Витамин D помогает поддерживать плотные соединения, щелевые соединения и спаечные соединения между эпителиальными клетками (например, с помощью E-кадгерина), таким образом создавая физический барьер для проникновения вирусов и других микроорганизмов [10]. Этот эффект витамина D в эпителиальных клетках дыхательных путей способствует снижению выраженности воспалительной реакции при внедрении респираторных вирусов.

Исследования подтверждают влияние витамина D на частоту и тяжесть течения респираторных вирусных инфекций. Так, введение дотаций витамина D уменьшает риск повторных инфекций дыхательных путей в среднем на 12 %, а в группе пациентов с количеством респираторных инфекций более 1 в год – даже на 20 %. При этом уровень витамина D менее 20 нг/мл ассоциирован с более тяжелым течением инфекций нижних дыхательных путей и увеличивает риск проведения ИВЛ в 11 раз [3, 11].

Отмечена противовирусная активность витамина D в отношении вируса гепатита С, вируса папилломы человека, вируса простого герпеса. Доказано, что у пациенток с дефицитом витамина D риск заражения вирусом папилломы человека выше в сравнении с пациентками, имеющими уровень витамина D более 30 нг/мл. Добавление активных метаболитов витамина D значительно снижало титр вируса простого герпеса-1 в клеточной среде, выращиваемого в культуре клеток HeLa. За счет подавления репликации вируса гепатита С под влиянием витамина D снижается вирусологическая нагрузка. Добавление его к стандартной терапии способствует повышению эффективности лечения рибовирином и интерфероном у больных. А низкий уровень витамина D при инфицировании вирусом гепатита С ассоциирован с повышением частоты развития тяжелого фиброза

печени и снижением эффективности противовирусной терапии [6].

Один из механизмов противовирусного иммунитета, активно исследуемый в настоящее время, заключается в индукции аутофагии и апоптоза в отношении вирусных инфекций, включая ВИЧ, ротавирус и вирус герпеса [2, 6].

Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты витамина D показаны у больных системной красной волчанкой. Так, назначение высоких доз холекальциферола до 50 000 МЕ еженедельно позволило уменьшить выраженность аутоиммунного ответа и снизить активность заболевания [12]. Еще одним доказательством влияния витамина D на воспаление является снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и других цитокинов у лиц, находящихся на гемодиализе и получающих лечение кальцитриолом [13].

Важность витамина D для иммунитета определяется способностью макрофагов к внутриклеточному синтезу 1,25(OH)D за счет стимуляции 1 α -гидроксилазы (CYP27B1). Активность этого фермента повышают гамма-интерфероны и подавляют альфа- и бета-интерфероны. Отмечено, что у пациентов с активным туберкулезом легких повышается активность 1 α -гидроксилазы в макрофагах, приводящая к увеличению внутриклеточного синтеза 1,25(OH)D. При этом активная форма витамина D может секретироваться в окружающее пространство и взаимодействовать с рецепторами VDR других воспалительных клеток (Т- и В-лимфоцитов). Также активация лимфоцитов любым антигеном приводит к экспрессии VDR, что делает эти клетки потенциальной мишенью для локального влияния 1,25(OH)D [14].

Известен и плейотропный эффект, который реализуется за счет нескольких механизмов: витамин D выступает регулятором транскрипции эндотелиальной синтетазы оксида азота, повышает активность аденилатциклазы при прямом воздействии непосредственно на VDR, способствует образованию межклеточных соединений с кадгерином [8]. Таким образом, витамин D защищает от дисфункции сосуда в результате местного воспаления.

В 2019 г. человечество столкнулось с пандемией, вызванной SARS-CoV-2. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила новому эпидемическому коронавирусу заболеванию официальное наименование COVID-19, а по состоянию на 20 декабря 2020 г. в мире зарегистрировано около 77 млн инфицированных. На данный момент практически невозможно сдержать распространение болезни, поэтому акцент должен быть сделан на профилактике и модификации факторов, усиливающих тяжесть COVID-19. Новая коронавирусная болезнь характеризуется высокой инфекционностью и вариабельностью тяжести клинического течения. Возможны бессимптомное течение инфекции, острое респираторное заболевание и пневмония [15]. Сахарный диабет и артериальная гипертензия – самые частые сопутствующие заболевания, связанные с тяжелым течением и высокой летальностью от коронавирусной инфекции. Эта хроническая коморбидная патология также ассоциирована с недостаточностью витамина D [16].

Много исследований посвящено изучению факторов, которые могут влиять на тяжесть COVID-19. Влияние витамина D на течение инфекции вызывает большой интерес у исследователей. Пока еще нет крупных

клинических испытаний и когортных исследований, посвященных определению профилактической роли витамина D при COVID-19. Но целый ряд ретроспективных обсервационных исследований доказывает связь между низкими уровнями витамина D и тяжелыми проявлениями новой коронавирусной инфекции (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром) [17, 18]. Изучение различных научных публикаций за 2020 г. показывает, что инфекция COVID-19 связана с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, СРБ, повышенным риском пневмонии, сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом и сердечной недостаточностью [19, 20].

Значимость витамина D в случае с коронавирусом SARS-CoV-2 объясняется его способностью активировать противовирусный иммунитет. Согласно полному анализу рецепторов VDR, 19 генов участвуют в ингибировании одноцепочечных РНК вирусов, к которым и относится коронавирус. Известны несколько белков, экспрессия которых активируется витамином D. Это интерферон-индуцированные трансмембранные белки (IFITM); белок, блокирующий трафик и упаковку вирусных частиц; D-зависимые рибонуклеазы, протеазы; а также белки, ингибирующие репликацию вируса [21].

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 и толл-рецепторы [22]. Это ведет к активации сигнального пути NF- κ B и увеличению синтеза ИЛ-1, который является медиатором воспаления, фиброза легких и лихорадки, а также запускает каскад воспалительных реакций, который получил название «цитокиновый шторм», приводящий к поражению легких с развитием пневмонии и дисфункциональной коагуляции. За счет иммуномодулирующего воздействия на лимфоциты, макрофаги и тучные клетки витамин D способен предотвращать развитие «цитокинового шторма» и ослаблять его выраженность. Прежде всего, это достигается за счет увеличения уровня ИЛ-10 и снижения ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов.

Среди пациентов с дефицитом витамина D наблюдается более высокий уровень химических маркеров воспаления (ИЛ-6, ФНО- α) [23]. При этом у пациентов с концентрацией витамина D менее 20 нг/мл отмечены более высокие уровни ферритина, который можно интерпретировать как показатель выраженности воспалительной реакции. Еще в одном исследовании оценивали корреляцию уровня витамина D в крови и показателей СРБ как суррогатного маркера «цитокинового шторма» [24].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, показано, что активная форма витамина D отрицательно регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет снижения синтеза ренина – ангиотензинпревращающего фермента ангиотензина II – и блокирования рецептора ренина, что способствует уменьшению повреждения альвеол [25]. Противовоспалительный эффект витамина D также связан со стимуляцией пролиферации альвеолярного эпителия и синтеза сурфактанта, уменьшением апоптоза [26].

Целый ряд исследований показал положительную связь между дефицитом витамина D и тяжестью течения COVID-19. Была определена корреляция уровнем витамина D со случаями новой коронавирусной

инфекции и смертностью в 20 европейских странах по состоянию на 20 мая 2020 г. Между средним уровнем витамина D и случаями COVID-19 наблюдалась значимая отрицательная корреляция ($p = 0,033$) [27]. Некоторые ретроспективные исследования продемонстрировали корреляцию между статусом витамина D, тяжестью COVID-19 и смертностью, в то время как другие исследования корреляции при корректной обработке смешивающих переменных не выявили.

Метаанализом 27 обсервационных исследований по оценке дефицита витамина D у пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлено, что распространенность у них дефицита витамина D была на 64 % больше (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 1,64; доверительный интервал 95 % (ДИ) = 1,30–2,09), чем у пациентов с легким течением заболевания. Недостаточность концентрации витамина D увеличила число госпитализаций (ОШ = 1,81; 95 % ДИ = 1,41–2,21) и смертность от COVID-19 (ОШ = 1,82; 95 % ДИ = 1,06–2,58) [26]. Исследования пациентов с тяжелым течением COVID-19 и лиц, с положительной реакцией на SARS-CoV-2, не имеющих клинической симптоматики, показали, что дефицит витамина D (о чем свидетельствует концентрация 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) гораздо более распространен у пациентов с тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации и увеличивающим вероятность смерти: распространенность дефицита была почти у 100 % пациентов, находящихся в критическом состоянии [28].

Высокая летальность от COVID-19 в Испании и Италии коррелирует с уровнем витамина D среди насе-

ления. Исследование, проведенное на территории Европы, показало, что именно в этих странах жители имеют самые низкие уровни 25(OH)D. Кроме того, синтез витамина D снижен у пожилых людей и темнокожих, что также связано с более высокой смертностью в этих демографических группах [18, 25]. Высокая смертность от COVID-19 среди пожилых пациентов также коррелирует с более низким уровнем витамина D в крови и снижением активности почечной и экстракренальной гидроксилазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуномодулирующий эффект витамина D связан с активацией противомикробной активности, подавлением избыточной дифференцировки антигенпрезентирующих клеток и балансировки Т-клеточного ответа, уменьшением воспаления за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D широко распространена среди населения, сопровождается снижением резистентности организма к бактериальным и вирусным заболеваниям, в том числе к новой коронавирусной инфекции. Применение витамина D, поддерживающего противовирусный иммунитет и способного ослаблять «цитокиновый шторм», снижая таким образом тяжесть заболевания и смертность, можно рассматривать как одно из перспективных направлений в профилактике и лечении COVID-19. А для реализации иммунных и противовоспалительных эффектов необходимо поддерживать его уровень в крови не менее 30 нг/мл.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bikle D. Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D and its Health Implications // New York: Humana Press. 2010. P. 277–295.
2. Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V., Marashi S. M. The interplay between vitamin D and viral infections // Rev Med Virol. 2019. Vol. 29, No. 2. P. 2032.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Спиричев В. Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии // Мед. совет. 2016. № 1. С. 12–21.
4. Fairchok M., Schofield C., Chen W., Pugh M., Bigg H. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants // Journal of Infectious Diseases and Epidemiology. 2017. Vol. 3, No 2. P. 1–7. DOI 10.23937/2474-3658/1510030.
5. Bahn I., Camargo C., Wenger J., Ricciardi C., Ye J. Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Cathelicidin Levels in Healthy Adults // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, P. 1302–1304. DOI 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Фролова Д. Е., Лапочкина Н. П., Лиманова О. А. Противовирусные эффекты витамина D // Мед. совет. 2020. № 3. С. 152–158. DOI 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
7. Pletz M., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H. Vitamin D Deficiency Incommunity-Acquired Pneumonia: Low Levels of 1,25(OH)₂ D are Associated with Disease Severity // Respiratory Research. 2014. Vol. 15, No 1. P. 53. DOI 10.1186/1465-9921-15-53.

REFERENCES

1. Bikle D. Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D and its Health Implications // New York: Humana Press. 2010. P. 277–295.
2. Teymoori-Rad M., Shokri F., Salimi V., Marashi S. M. The interplay between vitamin D and viral infections // Rev Med Virol. 2019. Vol. 29, No. 2. P. 2032.
3. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Spirichev V. B. A Full Genome Analysis of Vitamin D Receptor Binding Sites Indicates a Wide Range of Potential Uses for Vitamin D in Therapy // Meditsinskiy sovet. 2016. No. 1. P. 12–21 (In Russian).
4. Fairchok M., Schofield C., Chen W., Pugh M., Bigg H. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants // Journal of Infectious Diseases and Epidemiology. 2017. Vol. 3, No 2. P. 1–7. DOI 10.23937/2474-3658/1510030.
5. Bahn I., Camargo C., Wenger J., Ricciardi C., Ye J. Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Cathelicidin Levels in Healthy Adults // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, P. 1302–1304. DOI 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
6. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Frolova D. E., Lapochkina N. P., Limanova O. A. About Antiviral Effects of Vitamin D // Meditsinskiy sovet. 2020. No. 3. P. 152–158. DOI 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158 (In Russian).
7. Pletz M., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H. Vitamin D Deficiency Incommunity-Acquired Pneumonia: Low Levels of 1,25(OH)₂ D are Associated with Disease Severity // Respiratory Research. 2014. Vol. 15, No 1. P. 53. DOI 10.1186/1465-9921-15-53.

8. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 7. P. 2097. DOI 10.3390/nu12072097.
9. Vanherwegen A. S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 1061–1094. DOI 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
10. Grant W. B., Lahore H., McDonnell S., Baggerly C. A., French C. B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, P. 988. DOI 10.3390/nu12040988.
11. Hurwitz J. L., Jones B. G., Penkert R. R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // *J Pediatr*. 2017. Vol. 187, No. 323–327. DOI 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
12. Petri M., Bello K. J., Fang H., Magder L. S. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: Modest Association with Disease Activity and the Urine Protein-To-Creatinine Ratio // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65, No. 7. P. 1865–1871.
13. Wu C-C., Chang J-H., Chen C-C. et al. Calcitriol Treatment Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism Tohoku // *J Exp Med*. 2011. Vol. 223, P. 153–159. DOI 10.1620/tjem.223.153.
14. Adams J. S., Rafison B., Witzel S., Reyes R. E., Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu P. T. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-hydroxylase // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013. Vol. 144, P. 22–27. DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
15. Lai C. C., Liu Y. H., Wang C. Y., Wang Y. H., Hsueh S. C., Yen M. Y., Ko W. C., Hsueh P. R. Asymptomatic Carrier State, Acute Respiratory Disease, and Pneumonia due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and Myths // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
16. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, 15. P. 458–464. DOI 10.15585/mmwr.mm6915e3.
17. Khan M., Khan H., Khan S., Nawaz M. Epidemiological and Clinical Characteristics of Coronavirus Disease (COVID-19) Cases at a Screening Clinic during the Early Outbreak Period: a Single-Centre Study // *J Med Microbiol*. 2020. Vol. 69, No. 8. P. 1114–1123. DOI 10.1099/jmm.0.001231.
18. Ilie P. C., Stefanescu S., Smith L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality // *Aging Clin Exp Res*. 2020. Jul. Vol. 32, No. 7. P. 1195–1198. DOI 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *J Am Med Assoc*. 2020. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Малявская С. И., Лапочкина Н. П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 // *ПМЖ*. 2020. № 9. С. 32–38.
8. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 7. P. 2097. DOI 10.3390/nu12072097.
9. Vanherwegen A. S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017. Vol. 46, No. 4. P. 1061–1094. DOI 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
10. Grant W. B., Lahore H., McDonnell S., Baggerly C. A., French C. B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, P. 988. DOI 10.3390/nu12040988.
11. Hurwitz J. L., Jones B. G., Penkert R. R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection // *J Pediatr*. 2017. Vol. 187, No. 323–327. DOI 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
12. Petri M., Bello K. J., Fang H., Magder L. S. Vitamin D in Systemic Lupus Erythematosus: Modest Association with Disease Activity and the Urine Protein-To-Creatinine Ratio // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65, No. 7. P. 1865–1871.
13. Wu C-C., Chang J-H., Chen C-C. et al. Calcitriol Treatment Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism Tohoku // *J Exp Med*. 2011. Vol. 223, P. 153–159. DOI 10.1620/tjem.223.153.
14. Adams J. S., Rafison B., Witzel S., Reyes R. E., Shieh A., Chun R., Zavala K., Hewison M., Liu P. T. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-hydroxylase // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013. Vol. 144, P. 22–27. DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009.
15. Lai C. C., Liu Y. H., Wang C. Y., Wang Y. H., Hsueh S. C., Yen M. Y., Ko W. C., Hsueh P. R. Asymptomatic Carrier State, Acute Respiratory Disease, and Pneumonia due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and Myths // *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. Vol. 53, No. 3. P. 404–412. DOI 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
16. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, 15. P. 458–464. DOI 10.15585/mmwr.mm6915e3.
17. Khan M., Khan H., Khan S., Nawaz M. Epidemiological and Clinical Characteristics of Coronavirus Disease (COVID-19) Cases at a Screening Clinic during the Early Outbreak Period: a Single-Centre Study // *J Med Microbiol*. 2020. Vol. 69, No. 8. P. 1114–1123. DOI 10.1099/jmm.0.001231.
18. Ilie P. C., Stefanescu S., Smith L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality // *Aging Clin Exp Res*. 2020. Jul. Vol. 32, No. 7. P. 1195–1198. DOI 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *J Am Med Assoc*. 2020. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
21. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Malyavskaya S. I., Lapochkina N. P. On the Prospects of Using Vitamin D and other Micronutrients in the Prevention and Therapy of Covid 19 // *RMJ*. 2020. No. 9. P. 32–38 (In Russian).

22. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. P. 135–140. DOI 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of Vitamin D Level among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and its Correlation with inflammatory markers // *Sci Rep.* 2020. No.10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-77093-3.
24. Xu Y., Baylink D. J., Chen C. S. et al. The Importance of Vitamin d Metabolism as a Potential Prophylactic, Immunoregulatory and Neuroprotective Treatment for COVID-19 // *J. Transl. Med.* 2020. Vol. 18. P. 322. DOI 10.1186/s12967-020-02488-5.
25. Bhimani S., Khalid H., Khalid M., Ochani RK. Vitamin D and COVID-19: Does a Deficiency Point Towards an Unfavorable Outcome? // *Endocrinology & Metabolism International Journal.* 2020. Vol. 18 (3). P. e107669. DOI 10.5812/ijem.107669.
26. Zheng S., Yang J., Hu X. et al. Vitamin D attenuates lung injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF-beta Induced Epithelial to Mesenchymal Transition // *Biochem Pharmacol.* 2020. Vol. 177. P. 113955. DOI 10.1016/j.bcp.2020.113955.
27. Ali N. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity // *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, No. 10. P. 1373–1380. DOI 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
28. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L. M. et al. Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020. No. 4. P. 1–9. DOI 10.1080/10408398.2020.1841090.
22. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses // *Biochem Biophys Res Commun.* 2020. P. 135–140. DOI 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of Vitamin D Level among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and its Correlation with inflammatory markers // *Sci Rep.* 2020. No.10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-77093-3.
24. Xu Y., Baylink D. J., Chen C. S. et al. The Importance of Vitamin d Metabolism as a Potential Prophylactic, Immunoregulatory and Neuroprotective Treatment for COVID-19 // *J. Transl. Med.* 2020. Vol. 18. P. 322. DOI 10.1186/s12967-020-02488-5.
25. Bhimani S., Khalid H., Khalid M., Ochani RK. Vitamin D and COVID-19: Does a Deficiency Point Towards an Unfavorable Outcome? // *Endocrinology & Metabolism International Journal.* 2020. Vol. 18 (3). P. e107669. DOI 10.5812/ijem.107669.
26. Zheng S., Yang J., Hu X. et al. Vitamin D attenuates lung injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF-beta Induced Epithelial to Mesenchymal Transition // *Biochem Pharmacol.* 2020. Vol. 177. P. 113955. DOI 10.1016/j.bcp.2020.113955.
27. Ali N. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity // *J Infect Public Health.* 2020. Vol. 13, No. 10. P. 1373–1380. DOI 10.1016/j.jiph.2020.06.021.
28. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L. M. et al. Vitamin D Deficiency Aggravates COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020. No. 4. P. 1–9. DOI 10.1080/10408398.2020.1841090.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кушникова Ирина Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: ira222052@mail.ru

Нелидова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-7110-442X.

E-mail: nelidovanv80@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Irina P. Kushnikova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: ira222052@mail.ru

Natalya V. Nelidova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-7110-442X.

E-mail: nelidovanv80@mail.ru