

Значение витамина D в модуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 и другие коронавирусные инфекции

© Н.А. БЕЛЫХ, О.А. СОЛОВЬЕВА, Н.А. АНИКЕЕВА, И.В. ПИЗНЮР, В.В. МАЙБОРОДА

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы получены новые данные о значительной распространенности дефицита витамина D (VD) в популяции, а также расширены знания о роли VD в регуляции многих физиологических процессов в организме, в том числе в функционировании иммунной системы. Пандемия, связанная с SARS-CoV-2, еще более актуализировала проблему адекватного иммунного ответа в условиях дефицита VD.

Цель обзора. Представить и обобщить информацию о роли VD в различных звеньях иммунного ответа при COVID-19, проанализировать результаты исследований, посвященных изучению влияния обеспеченности организма VD на тяжесть течения и исход COVID-19 у пациентов различных популяционных групп.

Материал и методы. Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы о роли VD в иммунном ответе при респираторных вирусных инфекциях и SARS-CoV-2, а также о практических мерах коррекции VD-статуса при COVID-19. Использованы базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka.

Результаты. Многочисленные клинические исследования и наблюдения выявили взаимосвязь между уровнем 25-гидроксивитамина D, тяжестью течения COVID-19 и смертностью. Эта корреляция может быть обоснована пониманием многогранной роли VD в физиологии иммунной и эндокринной систем человека. В иммунном процессе активная форма VD способствует секреции антимикробных пептидов, ответственных за ингибирование репликации вируса, стимулирует аутофагию, повышая уровень белка Beclin1 и снижая уровень белка mTOR, регулирующего клеточный гомеостаз. Это приводит к презентации антигена с последующей активацией противовирусного пути интерферонов I типа. VD также стабилизирует межклеточные соединения, в том числе в эпителии дыхательных путей, снижая их проницаемость для патогенов, стимулирует активность ангиотензинпревращающего фермента-2, рецепторы которого являются проводником SARS-CoV-2 в клетки, и ряда патофизиологических реакций, связанных с клиническими особенностями заболевания и острого повреждения легких. Адекватный статус в VD может давать значительные преимущества в период пандемии.

Заключение. На сегодняшний день значительно расширены представления о роли витамина D в регуляции иммунного ответа при респираторных инфекциях, однако возможности его применения в комплексе профилактических мероприятий и адъювантной терапии вирусных инфекций, в том числе COVID-19, должны стать предметом дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: витамин D, острые респираторные инфекции, COVID-19, иммунный ответ, профилактика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белых Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Соловьева О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7680-7041>

Аникеева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Пизнюр И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>

Майборода В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2602-6543>

Автор, ответственный за переписку: Белых Н.А. — e-mail: nbelyh68@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А., Пизнюр И.В., Майборода В.В. Значение витамина D в модуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 и другие коронавирусные инфекции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):95–102.
<https://doi.org/10.17116/profmed20232601195>

Role of vitamin D in modulating the immune response to SARS-CoV-2 and other coronavirus infections

© N.A. BELYKH, O.A. SOLOVYOVA, N.A. ANIKEEVA, I.V. PIZNYUR, V.V. MAYBORODA

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

ABSTRACT

In recent years, new data have been obtained on the significant prevalence of vitamin D (VD) deficiency in the population, and knowledge about the role of vitamin D in the regulation of many physiological processes in the body, including the functioning of the immune system, has increased. The SARS-CoV-2 pandemic has further highlighted the issue of an adequate immune response in vitamin D deficiency.

Objective of the review. To present and summarize the evidence on the role of VD in different parts of the immune response in COVID-19, to analyze available studies of the VD status effect on the course and outcome of COVID-19 in patients from different population groups.

Material and methods. A search of domestic and foreign literature on the role of VD in the immune response in respiratory viral infections and SARS-CoV-2, as well as practical measures of VD-status correction in COVID-19, was performed. We used Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, and Cyberleninka databases.

Results. Numerous clinical and observational studies have found an association between 25-hydroxyvitamin D levels, COVID-19 severity, and mortality. This association can be explained by the multifaceted role of vitamin D in the physiology of the human immune and endocrine systems. On the immunological side, the active form of VD promotes the secretion of antimicrobial peptides responsible for inhibiting viral replication and stimulates autophagy by increasing the level of Beclin1 protein and decreasing the level of mTOR protein regulating cellular homeostasis. It leads to the presentation of antigens followed by activation of the antiviral pathway of type I interferons. VD also stabilizes intercellular junctions, including those in the airway epithelium, reducing their permeability to pathogens, stimulates the activity of angiotensin-converting enzyme-2, whose receptors are a conduit for SARS-CoV-2 into cells, and several pathophysiological responses associated with the disease symptoms and acute lung injury. Adequate vitamin D status can provide significant benefits during the pandemic.

Conclusion. To date, ideas about the role of vitamin D in regulating the immune response in respiratory infections have significantly expanded. However, its use in the complex preventive measures and adjuvant therapy of viral infections, including COVID-19, should be the subject of further scientific research.

Keywords: vitamin D, acute respiratory infections, COVID-19, immune response, prevention.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Belykh N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Solovyova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7680-7041>

Anikeeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Piznyur I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>

Mayboroda V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2602-6543>

Corresponding author: Belykh N.A. — e-mail: nbelyh68@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Belykh NA, Solovyova OA, Anikeeva NA, Piznyur IV, Mayboroda VV. Role of vitamin D in modulating the immune response to SARS-CoV-2 and other coronavirus infections. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2023;26(1):95–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232601195>

Введение

Человечество переживает третью эпидемию, вызванную коронавирусами: известны тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-2003), Ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS-2012) и новая коронавирусная инфекция (*n*-CoV). В начале января 2020 г. в Китае выявлен новый тип коронавируса (CoV), условно названный новым коронавирусом SARS-CoV [1], в последующем определен Международным комитетом по систематике вирусов как SARS-CoV-2, а связанное с ним заболевание — коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) [2]. Возбудитель быстро распространился по планете, и в конце января 2020 г. Генеральный директор ВОЗ объявил о пандемии [3].

Пандемия продолжается и сегодня, унося сотни тысяч человеческих жизней во всех странах мира независимо от уровня экономического развития и системы организации здравоохранения. Вследствие этого не снижается чрезвычайный интерес к поиску доступных неспецифических средств профилактики, способствующих повышению резистентности организма в отношении вирусных инфекций.

Цель обзора — представить и обобщить информацию о роли дефицита витамина D (VD) в различных звеньях иммунного ответа при COVID-19, проанализировать результаты исследований, посвященных изучению влияния обеспеченности организма VD на тяжесть течения и исход COVID-19 у пациентов различных популяционных групп.

Материал и методы

Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы о роли VD в иммунном ответе при респираторных вирусных инфекциях и SARS-CoV-2, а также о практических мерах коррекции VD-статуса при COVID-19. Использованы базы данных Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka.

Результаты

Одной из активно обсуждаемых мер является возможность использования VD в профилактических и терапевтических целях, поскольку дефицит VD распространен во всех популяционных группах в мире, в том числе в России, и является проблемой общественного здравоохранения [4]. Как показали результаты исследования Е.И. Кондратьевой и соавт. (2021), в ходе обследования более 10 тыс. лиц различного возраста выявлено, что только 17,1% из них имели адекватный уровень 25(OH)D. Оптимальная обеспеченность VD отмечена лишь у детей младше 3 лет (среднее значение 40,55 нг/мл), а самые низкие средние значения 25(OH)D обнаружены у лиц в возрасте 11–18 лет — 18,30 нг/мл и 19–22 года — 19,15 нг/мл, а также в старческом (76 лет и выше) возрасте — 19,05 нг/мл [5]. Это обусловлено рядом причин, в том числе недостаточным эндогенным синтезом VD вследствие географического расположения большинства регионов.

Согласно «Нормам физиологических потребностей в витаминах» (2021), суточная потребность в витамине D зависит от возраста и составляет на первом году жизни 10 мкг/сут, для детей старшего возраста и взрослых — 15 мкг/сут, а для лиц старше 65 лет — 20 мкг/сут [6]. VD синтезируется эндогенно под воздействием солнечного света и поступает в организм с такими продуктами питания, как печень трески, скумбрия, молоко, яйца, сливочное масло [7]. Низкое содержание VD в большинстве продуктов питания повышает риск VD-дефицита, развитие которого усугубляют следующие состояния — аллергия на белок коровьего молока, непереносимость лактозы, ово- и строгое вегетарианство. Кроме того, дефицит VD формируется при ограничении воздействия солнечного света на кожу или нарушении образования его активной формы в почках [8].

Ограничительные мероприятия в период пандемии еще больше усугубили и без того недостаточную обеспеченность VD населения. Проведенные в Турции исследо-

вания во время пандемии продемонстрировали, что дефицит VD более очевиден в подростковой возрастной группе. Высокую частоту недостаточности (38,4%) и дефицита VD (41,7%) авторы связывают со снижением синтеза VD в организме именно из-за ограничения времени пребывания на солнце вследствие карантинных мероприятий [9]. Аналогичные исследования, проведенные в Варшаве (Республика Польша) с участием 1472 детей, также продемонстрировали, что ограничения во время пандемии COVID-19 привели к значительному снижению уровня VD в сыворотке крови у детей [10].

Роль витамина D в иммунном ответе. В последние годы активные формы VD рассматриваются как стероидный гормон, выполняющий не только «классические» функции регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза, но и ряд «неклассических» функций. Установлено, что низкий уровень обеспеченности организма VD ассоциирован с высоким риском формирования различной патологии, в том числе сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), аллергической (бронхиальная астма), аутоиммунной (сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, псориаз), хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, целиакия), неопластических процессов (рак молочной железы, прямой кишки, простаты) [11]. Установлено, что VD является неотъемлемым агентом в функционировании иммунной системы человека с эффектами иммуномодуляции. Полногеномный анализ эффектов VD указал на существование 155 белков противовирусной защиты, экспрессия генов которых регулируется VD [9].

M. Rondanelli и соавт. (2018) предлагают разделить функционирование иммунной системы на 3 уровня: физический барьер, врожденный и адаптивный иммунитет. Первый барьер реализуется с помощью нескольких механизмов: низкий уровень pH, вызванный различными жирными кислотами и ферментами, способен ограничить рост большинства бактерий; секреция слизи, содержащей белки, которые могут уничтожать патогенные микроорганизмы; кислотность желудка, определяющая неблагоприятные условия для микроорганизмов и вирусов. Врожденный иммунитет является вторым барьером и включает клетки иммунной системы — NK-клетки, макрофаги и нейтрофильные гранулоциты. Адаптивный иммунитет является третьим барьером для инфекции и приобретается в более позднем возрасте (после иммунизации или успешной борьбы с инфекцией), включает T-лимфоциты (например, регуляторные T-клетки) и B-лимфоциты, сохраняет память обо всех антигенах, с которыми организм сталкивался, что ускоряет выработку антител [12].

Доказано, что VD участвует в реализации всех трех барьеров, в том числе в регуляции экспрессии генов, кодирующих белки плотных соединений (например, окклюдин) и клеточной адгезии (например, E-кадгерин). Рецепторы к VD (VDR) обнаружены во многих клетках иммунной системы. Комплекс VD/VDR способен активировать несколько сигнальных путей, ответственных за регуляцию соединений протеинов и придание тканям структурной целостности и функциональности. VDR связываются с генами белков семейства теклодинов и регулируют их выработку [12]. Получены данные об участии VDR в регуляции синтеза белков окклюдина и ZO-1, которые являются интегральными для клеточных соединений. Таким образом, VD минимизирует проницаемость легких, укрепляет легочные эпите-

лиальные барьеры против патогенов и снижает восприимчивость к респираторным инфекциям [13]. VD также может индуцировать дифференцировку наивных T-клеток в регуляторные T-клетки (Treg), ответственные за сдерживание Th1-клеток, путем усиления регуляции Foxp3 — важнейшего белка в процессе дифференцировки и стимулирования развития Treg, участвующих в подавлении воспалительных процессов. В совокупности это способствует модуляции воспалительного ответа и иммунной защиты. Кроме того, VD участвует в индукции процессов аутофагии, которые осуществляются в клетках, инфицированных патогеном. Это происходит за счет активации белка аутофагосом (Beclin1), который действует на различных этапах аутофагического пути. По мере процесса аутофагии в инфицированной клетке вирусные частицы связываются для последующей лизосомальной деструкции и презентации антигена, что приводит к запуску противовирусного пути интерферона I типа (INF), тем самым подавляя репликацию вируса [14].

Роль VD во врожденном иммунитете включает стимуляцию выработки антимикробных пептидов (АМП), таких как кателицидины (LL-37) и дефензины-β2 (DEFB) [14]. АМП воздействуют на патогены, разрушая их клеточные мембраны и нейтрализуя эндотоксины, и, следовательно, участвуют в снижении вирусной нагрузки, а также в процессе аутофагии поврежденных вирусом клеток и поддержании клеточных соединений, которые, как полагают, участвуют в элиминации SARS-CoV-2 из организма человека [10]. DEFB-2 также стимулирует секрецию и действие цитокинов и хемокинов, ответственных за рекрутирование иммунных клеток в очаг инфекции [15]. VD модулирует адаптивный иммунитет, стимулируя Th2-клетки на выработку цитокинов, играет важную роль в регуляции иммунных реакций, опосредованных макрофагами и дендритными клетками [16].

VD играет важную иммуномодулирующую роль в снижении частоты, так и тяжести бактериальных и вирусных инфекций. Обнаружено, что дефицит VD увеличивает риск инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, микобактерией туберкулеза. Кроме того, доказано, что прием добавок VD, особенно при его дефиците, снижает частоту острых респираторных инфекций [17].

Проспективные исследования в Великобритании и США показали повышение восприимчивости к острым инфекциям дыхательных путей при низком уровне 25(OH)D в сыворотке крови [18]. В недавно проведенном метаанализе продемонстрирован высокий риск тяжелого течения респираторных инфекций и смертности при низких уровнях 25(OH)D (OR=2,46) [19]. Некоторые перекрестные исследования подтвердили наличие связи высокого уровня заболеваемости сезонным гриппом и низкого содержания 25(OH)D [20].

VD модулирует реакцию макрофагов, предотвращая высвобождение слишком большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и TNF-α, а также увеличивает экспрессию противовоспалительных цитокинов, способствует усилению фагоцитоза [19]. Высказано мнение, что добавки VD снижают риск инфекции за счет улучшения экспрессии субъединицы глутаминредуктазы и модификатора глутамат-цистеинлигазы, которые связаны с антиоксидантной активностью [21].

Корреляция распространенности дефицита витамина D и уровня заболеваемости COVID-19. Проследивается опре-

деленная связь эпидемиологии дефицита VD в популяции с уровнем заболеваемости COVID-19. По данным литературы, частота недостаточности/дефицита VD в Норвегии и Дании варьирует от 15 до 30%, а бремя COVID-19 здесь гораздо менее тяжелое, в отличие от Италии, Греции и Испании, где эти показатели достигают 70—90%, а уровень заболеваемости и смертности высокие. В странах с высоким уровнем заболеваемости COVID-19, например, в Италии и Швейцарии, средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составляет <30 нмоль/л и 23 нмоль/л соответственно [22]. В наблюдательном исследовании, проведенном в странах Южной Азии с включением 212 пациентов, применена мультиномиальная логистическая регрессия для анализа влияния дефицита VD на исходы COVID-19. В ходе исследования уровень 25(OH)D в сыворотке крови контролировался каждые 7 дней с момента появления симптомов и установлена корреляционная связь дефицита VD с увеличением риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с легким течением заболевания [23]. Высокая заболеваемость и смертность среди афроамериканского населения в США также коррелировала с низким VD-статусом [24].

В популяционном исследовании, проведенном в Израиле, сравнивали риск заражения COVID-19 с распространенностью дефицита VD в 200 населенных пунктах. В это крупнейшее на сегодняшний день исследование включено 52 405 пациентов, контрольная группа — 524 050 человек. Обнаружена статистически значимая корреляционная связь между заболеваемостью COVID-19 и низким содержанием 25(OH)D в сыворотке крови [25].

Возможная роль VD в реализации и исходе SARS-CoV-2-инфекции рассматривается с позиций его влияния на врожденный и адаптивный иммунитет, сердечно-сосудистую систему, нарушения иммунного ответа и протромботический статус. Интерес к изучению терапевтического потенциала VD при COVID-19 набирает обороты с учетом низкой стоимости, доступности и высокого профиля безопасности. В связи с этим проведены исследования для демонстрации важной роли VD в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, а также для изучения возможных преимуществ саплементации. Результаты оказались многообещающими: как в статистических, так и в клинических исследованиях обнаружена корреляция между низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и повышенным риском COVID-19, а также тяжестью течения и смертностью от инфекции [9, 26—28].

Роль дефицита витамина D в патогенезе COVID-19. На сегодняшний день известно, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на поверхности клеток-мишеней посредством шиповидного S-белка (spike protein) для последующего проникновения внутрь клетки. ACE2 — мембранный белок, обнаруженный почти во всех тканях организма, характеризуется высокой экспрессией в эпителиальных клетках дыхательных путей, альвеолярных клетках, сердце, почках, кровеносных сосудах и желудочно-кишечном тракте. ACE2 катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) в ангиотензин 1-7 (Ang-(1-7)), который стимулирует синтез оксида азота и дополнительно противодействует активности Ang II через его рецептор AT1 [29].

SARS-CoV-2, связываясь ACE2, снижает его экспрессию, тем самым вызывая чрезмерную генерацию Ang II

с помощью фермента ACE. Ang II стимулирует рост клеток и пролиферацию фибробластов легких и регулирует экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), центрального игрока в фиброгенезе, а также участвует в воспалении легких посредством образования активных форм кислорода (АФК) и высвобождения провоспалительных цитокинов, индуцирует апоптоз клеток альвеолярного эпителия, который, как полагают, инициирует фиброзный процесс, а также участвует в стимулировании прокоагуляторных эффектов посредством влияния на ингибитор активатора плазминогена 1-го типа. Индукция рецептора Ang-II типа 1a (AGTR1A) повышает проницаемость легочных сосудов, тем самым вызывая повреждение легких. Увеличение соотношения ACE/ACE2 при COVID-19 предположительно способствует и повреждению почек. Кроме того, ACE2 гидролизует активный метаболит брадикинина ([des-Arg973]-bradykinin, DAVK), что в итоге приводит к экстравазации жидкости и рекрутированию лейкоцитов в легкие [29—32].

Исследование, проведенное на животных моделях, показало, что VD снижает проницаемость легких из-за его модулирующего действия на PAC и экспрессию ACE2, а также подавляет экспрессию ренина — фермента, ограничивающего скорость реакций в ренин-ангиотензиновом каскаде, тормозит воспалительную реакцию организма, смягчает острое повреждение легких и других органов при COVID-19 [13, 33, 34]. Эти эффекты явно имеют большое значение в оценке потенциальной роли VD в профилактике острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при COVID-19.

Иммуномодулирующий эффект VD при COVID-19 также выражается в снижении продукции плазматических клеток, провоспалительных цитокинов и высвобождения иммуноглобулинов, в увеличении продукции противовоспалительных цитокинов, активации TLR и увеличении синтеза АМП [15]. Подавление противовоспалительной реакции и чрезмерная активация классического пути при COVID-19 могут привести к гипервоспалению, «цитокиновому шторму», который считается ответственным за тяжесть заболевания и состояний, связанных с гиперпродукцией цитокинов и ОРДС [13].

При оценке взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови с клинической тяжестью COVID-19 и маркерами воспаления у детей показано, что более низкий уровень 25(OH)D (<12 нг/мл) коррелировал с тяжестью течения заболевания, высоким уровнем С-реактивного белка и фибриногена и более низким количеством лимфоцитов [35].

Дефицит VD играет роль в протромботическом статусе, ответственном за коагулопатию и тромботические осложнения, такие как тромбоз легочной артерии, инсульт и тромбоз глубоких вен [36]. В исследовании, проведенном в Великобритании, выявлено, что дефицит VD чаще имел место у этнических меньшинств, что способствовало увеличению частоты тромботических осложнений и смертности в этой популяции [37].

При COVID-19 имеет место повреждение сосудов, в то время как VD увеличивает выработку фактора роста эндотелия сосудов, который способствует восстановлению эндотелия, а дефицит VD рассматривается как одна из причин повышенного риска тромбоза, эндотелиальной дисфункции и патологических изменений в сосудистой системе. Поэтому недостаточность VD может привести к хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям, а также нарушению функции легких.

Роль дотации VD на течение и исход COVID-19. В то время как связь между дефицитом VD и риском тяжелых исходов COVID-19, подтвержденная описанными выше механизмами, может заставить поверить, что добавки VD могут привести к защите от SARS-CoV-2, реальность все еще слишком сложна для такого простого понимания. Однако имеются данные некоторых исследований, подтверждающие данный факт. Например, в метаанализе, выполненном L. Nikniaz и соавт. (2021), выявлены более низкие показатели смертности в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с COVID-19, получавших VD [38]. В исследовании A. Rastogi и соавт. (2020) также наблюдалось снижение уровня смертности, тяжести заболевания и показателей маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов, получавших VD [39]. Однако есть данные, что однократный прием высоких доз VD (200 000 МЕ) существенно не повлиял на продолжительность госпитализации больных по сравнению с пациентами, получавшими плацебо при COVID-19 средней и тяжелой степени, несмотря на значимое возрастание концентрации в сыворотке крови 25(OH)D [40].

На сегодняшний день уже опубликованы результаты исследований о положительной роли дотации VD на течение и исход COVID-19 [41]. При изучении влияния VD на выживаемость госпитализированных тяжелобольных пациентов показано, что значение 25(OH)D <10 нг/мл связано с риском смерти 5% при тяжелом течении COVID-19. На причинно-следственных и прогностических моделях доказана роль дефицита VD в иммунном ответе при синдроме высвобождения смертельных цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), связанном с тяжелым течением COVID-19 [24]. В рандомизированном открытом клиническом исследовании, проведенном в ОРИТ университетской больницы в Испании, пациентам, определенным посредством электронной рандомизации, вводили кальцидиол (0,532 мг при поступлении и 0,266 мг на 3-й и 7-й дни). В группе лиц, получавших высокие дозы 25(OH)D, только 1 пациент переведен в ОРИТ, в то время как 50% пациентов, не получавших кальцидиол, нуждались в интенсивной терапии [42].

В Индонезии при исследовании 780 пациентов, инфицированных COVID-19, сообщалось о наличии сопутствующей патологии у 80% лиц с дефицитом VD и продемонстрировано возрастание смертности у больных с недостаточным VD-статусом (OR=7,63), с максимальными показателями при дефиците VD (OR=10,12), по сравнению с пациентами, имеющими оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ($p < 0,001$) [43]. Аналогичные результаты получены и отечественными исследователями, выявившими высокую частоту дефицита VD у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ. При этом авторы отмечают, что тяжелый VD-дефицит чаще определялся у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и ассоциировался с повышенной летальностью [44].

В проведенном в Атланте (США) рандомизированном клиническом исследовании 31 пациента, пребывающего в ОРИТ на ИВЛ, показано, что у 43% выявлен дефицит VD при поступлении (25(OH)D <20 нг/мл). Ежедневный прием высоких лечебных доз VD3 (250 000 МЕ и 500 000 МЕ) привел к значительному увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови к 7-му дню (до $45,7 \pm 19,6$ и $55,2 \pm 14,4$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Отмечено значительное сокращение продолжительности пребывания в стационаре пациентов, получающих высокие дозы VD3, по сравнению с по-

казателями у пациентов группы плацебо (25 ± 14 и 18 ± 11 дней по сравнению с 36 ± 19 дней соответственно; $p = 0,03$). При этом статистически значимых изменений уровня LL-37 в крови или других клинических исходов не наблюдалось [45].

S.J. Wimalawansa (2020) предлагает использовать высокие дозы VD (200 000—300 000 МЕ/нед) в капсулах по 50 000 МЕ для снижения риска инфекции и профилактики тяжелого течения COVID-19 [46]. Безопасность приема высоких доз VD продемонстрирована и ранее. В статье Z. Malih и соавт. (2019) о результатах использования высоких доз VD в Новой Зеландии с участием 5110 человек, сообщалось, что ежемесячный прием 100 000 МЕ в течение 3,3 года не влиял на частоту возникновения камней в почках или гиперкальциемии [47]. Однако риск от назначения высоких доз VD остается реальной проблемой. Традиционно токсичность VD рассматривается для уровня 25(OH)D, выше которого может возникнуть гиперкальциемия. Получены данные о том, что хронический токсический эффект потенциально может возникать при приеме более 4000 МЕ/сут в течение длительного периода времени [8]. Сегодня все научные общества и международные агентства рассматривают уровень циркулирующего 25(OH)D >100 нг/мл как связанный с нежелательными явлениями, а некоторые авторы считают, что риск начинает увеличиваться при уровне 25(OH)D >50 нг/мл. Примечательно, что токсический эффект VD не может быть спровоцирован диетой или длительным пребыванием на солнце, так как VD3 после образования в коже подвергается быстрой фотодеградацией [8].

Современные рекомендации по оптимизации обеспеченности организма витамином D. К сожалению, в большинстве стран отсутствуют руководства, регламентирующие дозирование VD и оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови для предотвращения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). В ряде исследований сообщалось, что долгосрочная дотация VD имеет благоприятный эффект без негативных последствий для здоровья, например, 2000 МЕ/сут для снижения риска развития рака [48] и 4000 МЕ/сут для снижения темпов прогрессирования нарушений состояния здоровья на стадии от предиабета до диабета [49].

В одном из обзоров, выполненных в 2020 г., говорится, что из-за недостатка данных клинических исследований «уровень 25(OH)D >20 нг/мл является основной целью лечения, хотя некоторые данные свидетельствуют о преимуществах более высокого порога» [50]. При этом, по мнению W.B. Grant и соавт. (2020), уровень 25(OH)D в пределах 20 нг/мл является достаточным для снижения риска проблем со скелетом и ОРВИ, а при значениях >30 нг/мл позволит снизить риск рака, сахарного диабета 2-го типа и неблагоприятных исходов беременности и родов [51]. Институт медицины США (Institute of Medicine, IOM) еще в 2011 г. рекомендовал прием добавок VD в дозе 600 МЕ/сут для людей моложе 70 лет, и 800 МЕ/сут — лицам старше 70 лет. При этом установлен верхний безопасный уровень потребления — 4000 МЕ/сут [52].

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови необходимо для констатации исходных и мониторинга достигнутых показателей. W.B. Grant и соавт. (2020) рекомендуют проводить тестирование отдельных групп людей, имеющих высокий риск дефицита VD (беременные, лица с ожирением и хроническими заболеваниями, пожи-

лые люди) [51]. По мнению P.J. Veugelers и соавт. (2015), примерно для 50% населения прием VD в дозе 5 000 МЕ/сут повысит концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови до 40 нг/мл [53]. В некоторых странах основные продукты питания, такие как молочные и мучные продукты, обогащаются VD. Это позволяет повысить уровень 25(OH)D в сыворотке крови у представителей различных групп населения и, по мнению некоторых авторов, может привести к снижению риска ОРВИ у лиц с выраженным дефицитом VD [54]. Однако для большей пользы рекомендованы ежедневная или еженедельная дотация VD, а также ежегодный контроль уровня 25(OH)D в сыворотке крови для лиц группы риска [55].

В связи с географическим расположением территории Российской Федерации солнечная инсоляция для большинства россиян является недостаточной для оптимального синтеза VD в коже в преимущественную часть года. Это обуславливает зависимость от алиментарного поступления VD, особенно в зимне-весенний период. Эпидемиологические исследования продемонстрировали снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у большинства населения страны независимо от возраста и сезона года как из-за недостаточной инсоляции, так и в связи с неадекватным поступлением этого микронутриента с пищей и ограниченным потреблением основного его источника — морской рыбы жирных сортов. Поэтому проблема саплементации является актуальной.

Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» содержит рекомендации о приеме 1000 МЕ ежедневно с профилактической целью. Обоснованность использования этой дозы продиктована территориальным расположением, нутритивными привычками и отсутствием достаточного ассортимента VD-фортифицированных продуктов питания [56]. Пациентам с рахитом, остеомалацией, остеопорозом, хроническими заболеваниями почек, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции, гиперпаратиреозом, туберкулезом, а также принимающим препараты, которые влияют на метаболизм VD (противоэпилептические средства, глюкокортикостероиды), современные консенсусы рекомендуют использовать высокие дозы холекальциферола. Для лечения VD-дефицита применяются более высокие дозы (от 3000 до 4000 МЕ/сут в зависимости от тяжести дефицита) в течение месяца с последующим контролем. При сохранении дефицита/недостаточности VD рекомендовано продолжение приема препарата в той же дозе в течение 15 дней с последующим переходом на профилактическую дозу [56].

Таким образом, результаты исследований указывают на сложное взаимодействие между вирусными инфекциями и VD, включая индукцию противовирусной защиты, иммунорегуляторные функции, взаимодействие с клеточными и вирусными факторами, индукцию аутофагии и апоптоза, а также генетические и эпигенетические изменения.

В «Национальной программе по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России» представлена современная доказательная база применения витаминов и микроэлементов в разных областях педиатрии и даны рекомендации по их использованию. По данным Росстата, поливитаминовые комплексы принимают 46,3% детей 3—13 лет, около 20% взрослого трудоспособного населения, причем мужчины — в 2,2 раза реже [57]. Поскольку для осуществления многогранных эффектов VD необходимым условием является полноценная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы VD, применение витаминно-минеральных комплексов (ВМК) видится целесообразным. Регулярное употребление ВМК способно значительно улучшить обеспеченность организма микронутриентами, особенно в популяционных группах риска, к которым относятся дети, беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста. Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость повышения информированности как медицинских работников, так и всего населения о роли VD и ВМК в целом в поддержании здоровья в эпоху COVID-19.

Заключение

Многочисленные клинические исследования и наблюдения выявили взаимосвязь между уровнем витамина D и тяжестью течения COVID-19 и смертностью. Эта корреляция может быть обоснована пониманием многогранной роли витамина D в физиологии иммунной и эндокринной систем человека. В иммунном процессе активная форма витамина D может способствовать секреции антимикробных пептидов, ответственных за ингибирование репликации вируса, стимулировать аутофагию, активировать противовирусный путь интерферонов I типа. Витамин D также участвует в регуляции синтеза белков межклеточных соединений, особенно в эпителии дыхательных путей, тем самым снижая его проницаемость для патогенов. Более того, он отвечает за превращение наивных T-клеток в Th2-клетки, функционирующие в гуморальном иммунитете и ингибирующие воспалительный путь, выполняя иммуномодулирующую роль, которая помогает предотвратить катастрофу «цитокинового шторма». Кроме того, витамин D может стимулировать активность ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и препятствовать формированию фиброза и острого повреждения легких. Эта перспектива может показаться многообещающей и послужить стимулом к применению саплементации витамина D в комплексе защитных мероприятий против COVID-19 и других вирусных инфекций.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;(5):536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
3. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 (11 March 2020). Accessed November 28, 2022.

- https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020
4. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, Stepan J, El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(4):23-54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
 5. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Саприна Т.В., Никонова В.С., Мельяновская Ю.Л., Зодбинова А.Э., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды. *Медицинский совет*. 2021;(12):294-303.
Kondratieva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, Shubina YuF, Saprina TV, Nikonova VS, Melyanovskaya YuL, Zodbinova AE, Zhekaite EK, Oдинаева ND. Assessment of vitamin D availability in various age periods. *Medicinskij sovet*. 2021;(12):294-303. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303>
 6. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2021;90(4):6-19.
Porova AYU, Tutelyan VA, Nikityuk DB. On new (2021) Norms of physiological needs for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia*. 2021;90(4):6-19. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
 7. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батуринов А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47-62.
Kodentsova VM, Mendel' OI, Khotimchenko SA, Baturin AK, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniia*. 2017;86(2):47-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
 8. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11:255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
 9. Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiology and Infection*. 2021;149(180):1-4. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001825>
 10. Rustecka A, Maret J, Drab A, Leszczynska M, Tomaszewska A, Lipińska-Opałka A, Będzichowska A, Kalicki B, Kubiak JZ. The Impact of COVID-19 Pandemic during 2020-2021 on the Vitamin D Serum Levels in the Paediatric Population in Warsaw, Poland. *Nutrients*. 2021;13(6):1990. <https://doi.org/10.3390/nu13061990>
 11. Бельх Н.А., Амелина В.В. Значение дефицита витамина D в формировании бронхообструктивного синдрома у детей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):261-273.
Belykh NA, Amelina VV. The significance of vitamin D deficiency in the formation of broncho-obstructive syndrome in children. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):261-273. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ201972261-273>
 12. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegri P, Faliva MA, Peroni G, Nichetti M, Perna S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and *Echinacea* in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2018;2018:5813095. <https://doi.org/10.1155/2018/5813095>
 13. Chen H, Lu R, Zhang YG, Sun J. Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6(4):1-13. <https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1540904>
 14. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity — plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(1):97-115. <https://doi.org/10.1111/joim.13149>
 15. Kim J, Yang YL, Jang SH, Jang YS. Human b-defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology Journal*. 2018;15(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1035-2>
 16. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020;32(7):1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
 17. Zisi D, Challa A, Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy. *Hormones (Athens, Greece)*. 2019;18(4):353-363. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00155-z>
 18. Бельх Н.А., Фокичева Н.Н., Пискунова М.А., Шилина С.А., Федосеева Н.Ю., Калашникова О.Н., Скобеев И.Г., Майорова Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности микоплазменной инфекции у детей Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2018;26(2):258-267.
Belykh NA, Fokicheva NN, Piskunova MA, Shilina SA, Fedoseeva NYu, Kalashnikova ON, Skobeev IG, Mayorova EV. Clinical and epidemiological features of mycoplasma infection in children in Ryazan region. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;26(2):258-267. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2018262258-267>
 19. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Sardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>
 20. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(17):3020. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173020>
 21. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W, Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Trilok Kumar G, Urashima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment*. 2019;23(2):1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
 22. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhatta HP. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
 23. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, Inerra F, Ferder L, Manucha W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoría para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2020;32(6):267-277. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003>
 24. Razdan K, Singh RK, Singh D. Vitamin D Levels and COVID-19 Susceptibility: Is there any Correlation? *Medicine in Drug Discovery*. 2020;7:100051. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100051>
 25. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshin A, Subramanian H, Hemant KR, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
 26. Israel A, Cicurel AA, Feldhamer I, Dror Y, Giveon SM, Gillis D, Strich D, Lavie G. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188268>
 27. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Deficiency and Treatment with COVID-19 Incidence. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095893>
 28. Ahmad A, Heumann C, Ali R, Oliver T. Vitamin D levels in 19 European Countries and COVID-19 Mortality over 10 months. *MedRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21253361>
 29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 30. Silhol F, Sarlon G, Deharo JC, Vaisse B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertension Research*. 2020;43(8):854-856. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0476-3>
 31. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System:

- Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research*. 2020;126(10):1456-1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
32. Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *Journal of Human Hypertension*. 2021;35(10):935-939. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00459-3>
 33. Mahdavi AM. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: implications for a potential treatment for COVID-19. *Reviews in Medical Virology*. 2020;30(5):e2119. <https://doi.org/10.1002/rmv.2119>
 34. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *Biomedical Research and Therapy. QJM*. 2021;114(3):175-181. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab009>
 35. Bayramoğlu E, Akkoç G, Ağbaş A, Akgün Ö, Yurdakul K, Selçuk Duru HN, Elevli M. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-center experience from a pandemic hospital. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(8):2699-2705. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04030-1>
 36. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Bio-molecules*. 2019;9(11):649. <https://doi.org/10.3390/biom9110649>
 37. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clinical Medicine*. 2020;20(4):107-108. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0301>
 38. Nikniaz L, Akbarzadeh MA, Hosseiniard H, Hosseini MS. The impact of vitamin D supplementation on mortality rate and clinical outcomes of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249219>
 39. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, Puri GD, Malhotra P. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2022;98(1156):87-90. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
 40. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, Silva CBR, Franco AS, Macedo MB, Dalmolin HHH, Baggio J, Balbi GGM, Reis BZ, Antonangelo L, Caparbo VF, Gualano B, Pereira RMR. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
 41. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10559. <https://doi.org/10.3390/ijms221910559>
 42. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;203:105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
 43. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. *Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: an Indonesian Study*. April 26, 2020. 2020. Accessed November 28, 2022. <https://ssrn.com/abstract=3585561>
 44. Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Андрейченко С.А. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая практика*. 2021;12(1):25-32. Vuchinin MV, Mandel' IA, Klypa TV, Kolyshkina NA, Andrejchenko SA. The prevalence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Klinicheskaja praktika*. 2021;12(1):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract64976>
 45. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2016;(4):59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.04.004>
 46. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus — COVID-19: What we can do to minimize risks. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2020;(7):432-438.
 47. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA, Scragg R. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: Results from a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;109:1578-1587. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy378>
 48. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
 49. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, Staten M; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(6):520-530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
 50. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tamava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(11):1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
 51. Grant WB, Al Anouti F, Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(3):366-376. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0564-0>
 52. Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. Do studies reporting 'U'-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermato-endocrinology*. 2016;8(1):e1187349. <https://doi.org/10.1080/19381980.2016.1187349>
 53. Veuglers PJ, Pham TM, Ekwari JP. Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*. 2015;7(12):10189-10208. <https://doi.org/10.3390/nu7125527>
 54. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszkiwicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Łaszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:125-135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
 55. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
 56. Национальная программа Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: ПедиатрЪ; 2021. *Nacional'naya programma Nedostatocnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii*. М.: Peditr'; 2021. (In Russ.).
 57. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):76-83. Kodentsova VM, Risnik DV, Nikitiuk DB, Tutelyan VA. Multivitamin-mineral supplementation in medical nutrition. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):76-83. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.12.76-83

Поступила 31.05.2022

Received 31.05.2022

Принята к печати 30.09.2022

Accepted 30.09.2022