BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228

Обзорная статья / Review article

Инфекции

Витамин D – стратегический удар по коронавирусной инфекции

В.В.Салухов, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru
Е.А. Ковалевская✉**,** ORCID: 0000-0002-3784-8473, e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Мир находится во власти пандемии новой вирусной инфекции COVID-19. В настоящее время количество пациентов во всем мире не только не снижается, а, наоборот, прогрессивно нарастает. Лечение и профилактика SARS-CoV-2 являются главной задачей мирового здравоохранения. Крайне необходимы эффективные и безопасные методы терапии и профилактики, которые могут снизить риск заражения, уменьшить тяжесть течения инфекционного процесса и смертность от этого тяжелого заболевания. Витамин D известен своей классической ролью в поддержании минеральной плотности костной ткани. В настоящее время все более выявляются его внескелетные эффекты. Например, отмечено его существенное влияние на иммунную систему организма и модуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунитета с регуляцией воспалительного каскада. В данном обзоре рассмотрены известные механизмы воздействия витамина D на клеточный и гуморальный иммунитет и прямую противовирусную защиту организма и его потенциальную модулирующую роль в вакцинной иммуногенности. Представлены данные проведенных обсервационных и рандомизированных клинических исследований, доказывающих позитивное влияние колекальциферола на частоту и тяжесть сезонных вирусных респираторных заболеваний. Описан механизм проникновения и развития коронавируса в организм человека, изменения иммунной системы и гуморальных факторов защиты организма на фоне SARS-CoV-2. Уточнены группы пациентов, имеющие наибольший риск заражения коронавирусом и более тяжелого протекания инфекционного процесса в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Также проанализированы и обобщены данные современных исследований, убедительно продемонстрировавших, что оптимальный уровень витамина D в крови оказывает благотворное влияние на снижение риска заражения и тяжесть течения инфекций дыхательных путей, включая COVID-19. Приведены дозы и схемы терапии витамином D на фоне вирусных инфекций, включая COVID-19, опираясь на опыт предыдущих и текущих исследований и положения существующих руководств.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, ангиотензинпревращающий фермент, COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, кателицидин, коронавирус, пневмония

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Витамин D – стратегический удар по коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2020;(21):218–228. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection

Vladimir V. Salukhov, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru
Elena A. Kovalevskaya✉**,** ORCID: 0000-0002-3784-8473, e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The world is in the grip of the pandemic of the new viral infection COVID-19. The number of patients around the world is not only not decreasing, but also progressively increasing. Treatment and prevention of SARS-CoV-2 is a major global healthcare challenge. Effective and safe methods of treatment and prevention are urgently needed that can reduce the risk of infection, reduce the risk of developing the infectious process and mortality from this serious disease in addition to quarantine. Vitamin D is known for its classic role in maintaining bone mineral density. Currently, his contribution has been more and more studied. For example, the immune system is important, as well as adaptive immunity and regulation of the inflammatory cascade. In these reviews, the mechanisms of the effect of vitamin D on cellular and humoral immunity and direct antiviral defense of the body were discovered, and its potential modules – the role in vaccine immunogenicity. The data of observational and randomized clinical trials proving the positive effect of colecalciferol on the frequency and severity of seasonal viral respiratory diseases are presented. The mechanism of penetration and development of coronavirus in the human body, changes in the immune system and humoral factors of the body's defense against the background of the course of SARS-CoV-2. Coronavirus and more severe course is an infectious process depending on age and associated diseases. In this article, we analyze and summarize the data of modern studies, in which it is proved that the level of vitamin D in the blood has a beneficial effect on the content of vitamins D in the body's immune and antiviral defense and its role in reducing the risk of infection and the severity of pathological diseases, including COVID-19. Discussion of the doses and regimens of vitamin D therapy against viral infections, including COVID-19, is based on the experience of previous and ongoing studies and guidelines.

Keywords: vitamin D, 25 (OH) D, angiotensin converting enzyme, ACE, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, cathelicidin, coronavirus, pneumonia

For citation: Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A. Vitamin D is a strategic blow to coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):218–228. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-218-228.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Салухов В.В., Ковалевская Е.А., 2020

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире впервые за 50 лет проблема неинфекционных болезней, таких как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, как фактор инвалидизации и смертности населения отошла на второй план. Всемирная пандемия новой вирусной инфекции, именуемой как SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), стала серьезным испытанием для системы здравоохранения любого государства с точки зрения организации одномоментного оказания эффективной медицинской помощи большому количеству зараженных.

Группа коронавирусов известна достаточно давно – с 1965 г. [1]. Периодически данные о вспышках коронавирусных респираторных заболеваний описаны в различных литературных источниках. Так, в 2003 г. в Азии и Канаде вирус SARS-CoV вызвал эпидемию ТОРС – тяжелого острого респираторного синдрома, заболеваемость которым составила более 8 тыс. человек, закончившаяся смертельным исходом для 774 пациентов. Заболевание, вспышка которого произошла в 2012 г., вызванное представителем подсемейства бетакоронавирусов – MERS-CoV, характеризовалось уже более высокой летальностью (из 1 154 подтвержденных случаев заражения почти половина смертельных исходов) и получило название «ближневосточный респираторный синдром» (Middle East Respiratory Syndrome) [2, 3].

Однако текущая пандемия продемонстрировала еще более глобальный масштаб распространения, в сегодняшних реалиях это самое массовое заболевание за последние полвека (нет инфицированных лишь в Антарктиде). Так, по данным ВОЗ, в мире в настоящее время насчитывается более 32 млн заболевших, из них более 900 тыс. с летальным исходом. В России, согласно официальным статистическим подсчетам, к середине сентября 2020 г. число заболевших составляет уже более миллиона человек, а смертельные исходы зарегистрированы в более чем 20 тыс. случаев [4].

Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 является зооантропонозным несегментированным вирусом с одноцепочечной РНК. SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на пневмоцитах 1-го и 2-го типов [5]. В связи с этим наиболее распространенные симптомы Corona VIrus Disease 2019 (COVID-19) включают лихорадку, кашель и одышку с прогрессированием пневмонии и/или сепсиса в более критических случаях [6]. Самые тяжелые случаи заболевания могут привести к выраженной гипоксемии и необходимости искусственной вентиляции легких. Это провоспалительное состояние способно привести к тяжелому синдрому высвобождения цитокинов (так называемому «цитокиновому шторму»), вызванному, вероятно, нарушением регуляции иммунного ответа, включающим гиперпродукцию интерлейкина (ИЛ) ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), гамма-интерферона (ИНФ-гамма), ИЛ-1β и других сигнальных молекул воспаления. Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования жизнеугрожающего острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 сут. [7]. Текущие показатели летальности постоянно корректируются, поскольку мы взаимодействуем с патогеном, вызвавшим пандемию, в реальном времени. В зависимости от уровня системы здравоохранения, экономического положения страны летальность при этом заболевании варьируются от 1,5 до 15,0% и более. Причем повышенному риску развития COVID-19 тяжелого течения с более высокой летальностью подвержены люди пожилого возраста и пациенты с такими хроническими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких и некоторые другие [5, 8].

Исследовать новый коронавирус, научиться регулировать его репликацию и найти эффективные методы терапии и профилактики – в настоящее время приоритет всего мирового сообщества. По мере изучения этого нового заболевания и результатов медикаментозного воздействия на вирус оптимизируются подходы к его терапии, происходит пересмотр схем лечения и эффективность лекарственных препаратов. Так, подвергаются серьезному сомнению озвученные ранее «антиковидные» свойства препаратов для лечения малярии, которые не изменяют продолжительность репликации вируса и, обладая кардиотоксическими свойствами, увеличивают частоту сердечно-сосудистых событий [9]. Также противоречивы данные исследований, изучавших эффективность противовирусных препаратов, применяемых у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10].

В связи с отсутствием сегодня действенных лекарственных средств научное сообщество активно разрабатывает эффективные и общедоступные стратегии борьбы с новой коронавирусной инфекцией, включающие использование иммунотропных препаратов, которые позволят реализовать более успешную защиту от коронавируса, снизят тяжесть и осложнения COVID-19. Возможно, именно поэтому такое внимание приковано сегодня к витамину D, известного своим влиянием на резистентность человека.

ВИТАМИН D И РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Общеизвестно, что синтезируясь в коже и/или поступая в организм с пищей, витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени, почках и периферических тканях. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы он превращается в 25-гидроксиколекальциферол (кальцидиол) (25(OH)D), являющийся основной формой витамина в организме. Затем на уровне митохондрий в почках и периферических тканях кальцидиол повторно гидроксилируется с помощью фермента 1-α-гидроксилазы (CYP27B1) в наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксикальциферол (кальцитриол) ($1,25(OH)_2D$). Инактивация кальци-

триола происходит при воздействии фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1). Эффекты витамина D, как одного из основных регуляторов костного метаболизма, регулярно дополняются новыми данными [11].

Сезонность многих вирусных инфекций связана с низкими концентрациями 25(OH)D в результате низких доз ультрафиолетового облучения из-за зимы в умеренном климате и сезона дождей в тропическом климате (инфекция респираторно-синцитиального вируса, вируса гриппа и проч.) [12–14]. Тем не менее пик заболеваемости вирусом MERS зарегистрирован во II квартале апреля – июне [15]. Такое нетипичное распространение заболеваемости можно объяснить, вероятно, как осуществлением хаджа, так и тем фактом, что концентрации 25(OH)D показывают незначительные сезонные колебания на Ближнем Востоке [16]. В тропиках сезонность больше связана с дождливыми периодами (низкие дозы ультрафиолета), например для гриппа.

Предполагается, что более высокие дозы ультрафиолетового излучения связаны с более высокими концентрациями 25(OH)D, что приводило к снижению степени активности цитокиновой бури и гибели бактерий и вирусов, которые участвуют в пневмонии. Так, проведенное в период 1900–1948 гг. масштабное исследование показало, что более высокий уровень смертности был выявлен у афроамериканцев, чем у европеоидов. Причины, по которым летальность была выше для больных негроидной расы, чем для европеоидов, может заключаться в том, что они обладают более высокими уровнями хронических заболеваний, чаще живут в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой, а более сильная пигментация кожи приводит к снижению синтеза 25(OH)D [17].

В результате многочисленных исследований показана взаимосвязь сниженной концентрации витамина D (25(OH)D) с более высокой частотой развития острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ), в т. ч. тяжелых респираторных вирусных инфекций [18]. По данным исследователей, проанализировавших рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием более 10 тыс. пациентов, установлено, что прием колекальциферола у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D снижает заболеваемость ОРВИ в среднем на 12% [19].

При этом у ученых не сложилось однозначного суждения в отношении уровня витамина D, ниже которого происходит снижение резистентности к вирусной инфекции.

Ирландское проспективное исследование по проблемам старения (TILDA) с участием 8 172 взрослых жителей в возрасте 50 лет и старше показало, что витамин D играет важную роль в профилактике респираторных инфекций, сокращении использования антибиотиков и укреплении иммунного системного ответа на инфекции [20].

Вместе с тем метаанализ 25 РКИ с участием 11 321 пациента, проведенный в 2017 г., показал, что прием витамина D оказывает профилактическое влияние на развитие острой инфекции верхних дыхательных путей при условии крайне низкого исходного уровня (<10 нг/мл) 25(OH)D [19].

Однако, по данным других исследований эффективный иммунный ответ в отношении вирусной инфекции проявляется уже при концентрации 25(OH)D более 23 нг/мл [21]. Помимо профилактической роли колекальциферола, выявлена зависимость сниженной концентрации витамина D и тяжести течения респираторной инфекции: пациенты с уровнем ниже 30 нг/мл более часто требовали проведения неинвазивной кислородотерапии и искусственной вентиляции легких [22].

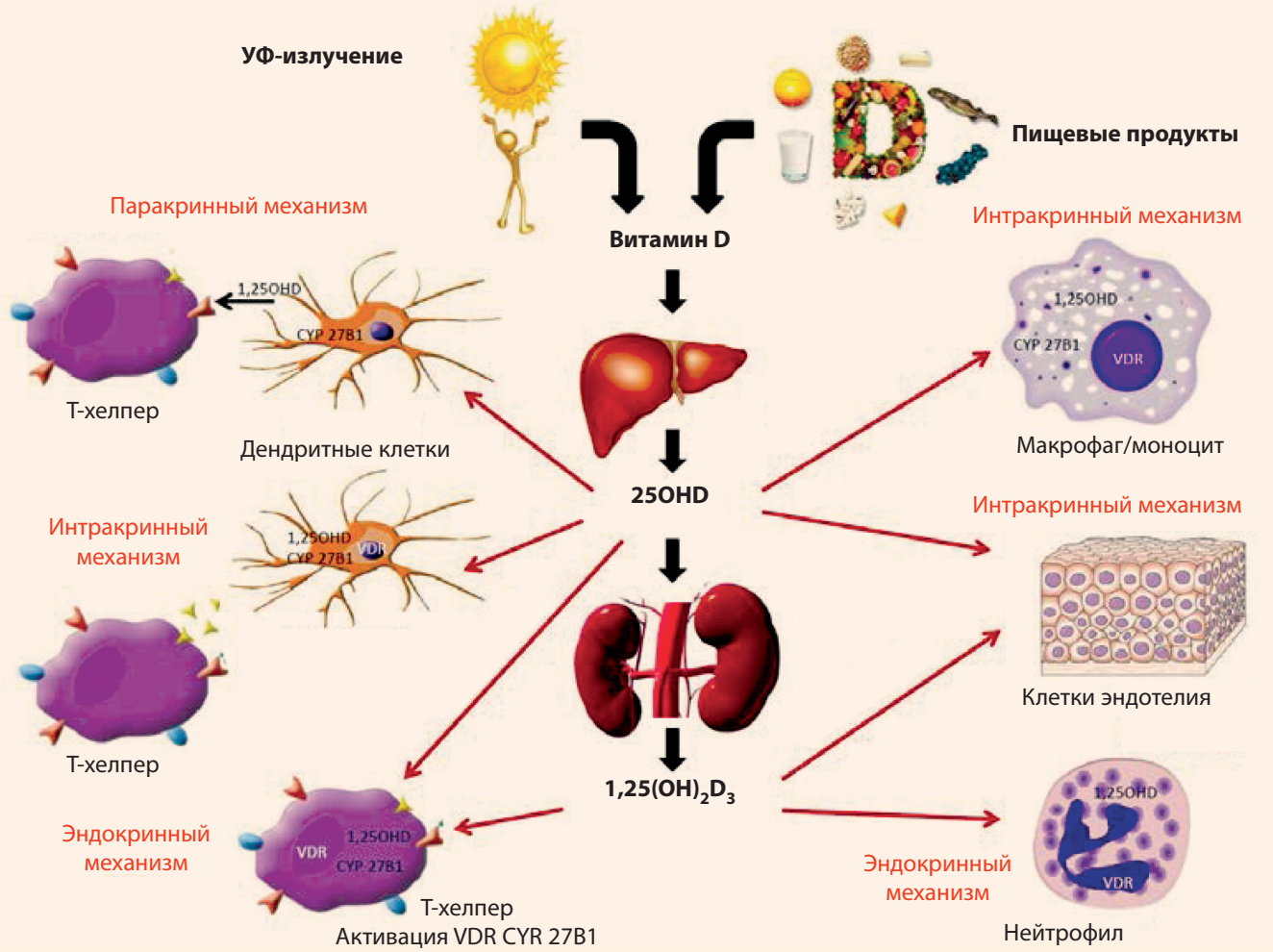
ВИТАМИН D И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Основными компонентами иммунной системы являются В-лимфоциты, происходящие из костного мозга, и Т-лимфоциты, поступающие из тимуса, которые образуют часть адаптивной иммунной системы; в свою очередь, макрофаги, дендритные клетки (ДК), гранулоциты и натуральные киллеры (NK) составляют врожденный иммунитет. В ответ на неизвестные или чужеродные антигены, независимо от их происхождения (например, вирусы), клеточный компонент иммунной системы продуцирует ряд цитокинов, среди которых воспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-альфа и ИНФ-гамма. Обычно клетки врожденного иммунитета сначала опознают антигены через свои toll-подобные рецепторы (ТЛР), которые, в свою очередь, после активации индуцируют выработку растворимых медиаторов, оказывающих системные эффекты. Фагоциты (т. е. макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки), с их способностью поглощать чужеродные частицы, играют центральную роль в реализации неспецифического врожденного иммунного ответа. После проникновения патогена врожденный иммунный ответ вызывает активацию Т- и В-лимфоцитов, которые увеличивают силу и фокус иммунного ответа. Этот процесс называется адаптивным иммунным ответом, потому что он организован вокруг продолжающейся атаки патогена и адаптирован к нюансам чужеродных антигенов. Следовательно, адаптивный иммунитет обеспечивает узкоспециализированную и специфическую систему защиты от одного конкретного антигена. И наоборот, это мало влияет на атаку, связанную с другим антигеном [23].

Обнаружение того, что большинство иммунных клеток могут экспрессировать рецепторы к витамину D (VDR) и часть из них активирует фермент CYP27B1, породило идею о том, что кальцитриол может оказывать плейотропное позитивное действие на иммунитет человека [24, 25]. Как показано на *рис. 1*, витамин D оказывает влияние на оба компонента иммунной системы, и эти эффекты реализуются не только классическим эндокринным путем. Действительно, также важно учитывать интракринные (т.е. действие внутри клетки) и паракринные сигнальные пути (т. е. межклеточные связи), при которых клетка генерирует сигнал, чтобы вызвать изменения в соседних клетках, оказывая влияния на их деятельность или дифференцировку [26].

Благодаря этим путям витамин D способен модулировать врожденный и адаптивный иммунитет как иммунный переключатель, который трудно включить, но легко

● ***Рисунок 1.*** Механизм влияния 25(OH)D на иммунитет (адапт. из [23])
● ***Figure 1.*** Mechanism of 25(OH)D action in the immune system (adapted from [23])



Моноциты и макрофаги	Дендритные клетки	Т-клетки (эффект и память)	В-клетки
↑ пролиферация ↑ кателицидин ↑ VDR ↑ CYP27B1 ↑ CYP24A1	↓ созревание ↑ BK10 ↑ CYP24A1	↓ ИЛ2 ↓ пролиферация ↓ цитотоксичность ↑ CYP24A1	↓ пролиферация ↓ продукция Ig ↑ VDR ↓ дифференцировка плазматических клеток
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ		АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ	

отключить. Действительно, колекальциферол улучшает надлежащую связь с иммунной системой, затрудняя запуск воспалительного ответа на чужеродные антигены, а также облегчает выключение воспалительного каскада после его инициирования [26–29].

Механизм влияния 25(OH)D на иммунитет представлен на *рис. 1*.

Влияние витамина D на врожденный иммунный ответ выражается различными механизмами. Клетки иммунной системы (как показано в верхней части *рис. 1)*, моноциты/макрофаги и ДК непосредственно используют циркулирующий 25(OH)D для интракринного метаболизма. Помимо фагоцитоза чужеродного антигена, эти клетки также распознают антигены через свои ТЛР, которые после активации регулируют экспрессию генов, кодирующих VDR и CYP27B1, вызывая локальное увеличение 1,25(OH)$_2$D [30]. В ДК интракринная активность витамина D ингибирует их созревание и тем самым модулирует функцию Т-лимфоцитов (компонента адаптивного иммунитета). Нейтрофилы, которые не экспрессируют CYP27B1, вероятно, подвержены прямому влиянию активной формы витамина D, синтезируемой почками. В нижней части *рис. 1* представлен общий обзор того, как кальцидиол (25(OH)D) и кальцитриол (1,25(OH)2D) модулируют моноциты и макрофаги и, вызывая активацию ДК, усиливают производство растворимых медиаторов, пролиферацию и созревание, а также экспрессию рецепторов клеточной мембраны через эндокринные, паракринные и

интракринные механизмы [31]. Кальцитриол, в свою очередь, ингибирует экспрессию ТЛР, вызывающих состояние гиперреактивности антиген-индуцированных молекулярных каскадов. Это можно рассматривать как механизм отрицательной обратной связи, самоограничивающий чрезмерную активацию ТЛР и воспалительный процесс [32]. Точно также эпителиальные клетки, трофобласты и децидуальные макрофаги способны реагировать на интракринное гидроксилирование 25(OH)D, чтобы стимулировать антибактериальный ответ [33].

В моноцитах/макрофагах активация ТЛР индуцирует экспрессию VDR и интракринную продукцию 1,25$(OH)_2$D, в результате чего активизируется синтез антимикробных пептидов: кателицидина и бета-дефенсина эпителиальными клетками дыхательных путей. Человеческий бета-дефенсин 2 может служить хемоаттрактантом для других воспалительных клеток, т. е. вызывать их хемотаксис (перемещение) к месту внедрения патогена. Кателицидин, встраиваясь в белковую оболочку вируса, нарушает целостность мембраны и разрушает его РНК внутри клетки. При исследовании уровня кателицидина у пациентов с сепсисом установлено, что его концентрация гораздо ниже, чем у здоровых добровольцев [34]. Наряду с этим, кателицидин убивает проникающие патогены, нарушая их клеточные мембраны, и нейтрализует биологическую активность эндотоксинов, что и потенцирует защиту от респираторных заболеваний [27, 35]. Помимо этого, витамин D увеличивает проницаемость капилляров, что способствует оптимизации проникновения медиаторов воспаления в точку инвазии инфекционного агента [36].

Показано, что синтез активного кальцитриола из циркулирующего 25(OH)D также важен для адаптивного иммунного ответа как Т-клеток, так и В-клеток. Как показано на *рис. 1*, внутриклеточная активация 25(OH)D посредством ингибирования созревания дендритных клеток уменьшает пролиферацию Т-клеток [37]. Наряду с этим, кальцитриол репрессирует транскрипцию генов, ответственных за синтез цитокинов (ИНФ-гамма), вызывая, в свою очередь, снижение клеточно-опосредованного иммунитета и продуцирование антител В-клетками [38].

Предполагается, что активная форма витамина D оказывает дифференцированное воздействие на активированные и покоящиеся В-клетки с, вероятно, различными эффектами в соответствии с индивидуальными уровнями сыворотки 1,25$(OH)_2$D [39]. Действительно, ингибирующие эффекты, опосредованные регуляцией VDR, как показано на *рис. 1* (внизу), требуют определенного уровня активации VDR, чтобы вызвать антипролиферативный эффект. Витамин D ограничивает продолжающуюся пролиферацию и модулирует ответы В-клеток, снижает выработку иммуноглобулинов M и G. Однако его влияние на дифференцировку плазматических клеток является результатом подавления продолжающейся пролиферации В-клеток, что необходимо до того, как происходит стадия их дифференцировки [23]. Другие мишени для В-клеток, модулированные 1,25$(OH)_2$D, включают ИЛ-10 (противовоспалительный цитокин) и рецепторы хемокинов, что позволяет предположить, что ответы В-клеток на влияние витамина D распространяются на регуляцию иммунитета слизистой оболочки [31].

В результате можно сделать вывод, что 1,25$(OH)_2$D разнонаправленно действует на иммунный ответ: ослабляет чрезмерно активные реакции адаптивной защитной системы, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ [26].

Помимо этого, 25(OH)D обладает антиоксидантными свойствами, а также способен влиять на процесс уменьшения длины теломер и стабильность ДНК, что, в свою очередь, может оказать позитивный эффект при инфекционном процессе [40].

В эпителии бронхолегочной системы 25(OH)D активирует продукцию ингибитора ядерного фактора «каппа-би» (NF-κb), усиливая тем самым противовирусное действие ИНФ-гамма, что особенно важно при ОРВИ. Таким образом, витамин D ингибирует системную воспалительную реакцию при ОРВИ в эпителии дыхательных путей, не снижая противовирусный иммунный ответ [27].

ВИТАМИН D И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Некоторые вирусные заболевания, и прежде всего COVID-19, могут привести к нарушению регуляции иммунной системы и развитию «цитокинового шторма» – жизнеугрожающего синдрома высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа [7]. Это определяет риск развития тяжелой пневмонии, а в перспективе – формирование сепсиса, ОРДС, полиорганной недостаточности [41–43].

Путем подавления провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа) и активизации противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов витамин D может предотвратить это серьезное осложнение коронавирусной инфекции. По данным некоторых исследователей, подобные эффекты более выражены при длительном приеме низких доз витамина D, чем при применении больших болюсных доз [44]. Кроме того, продолжительная терапия витамином D в малых дозах снижает риск развития его токсических эффектов [28].

ВИТАМИН D И COVID-19

Патология COVID-19 включает в себя сложное взаимодействие между SARS-CoV-2 и иммунной системой организма. Кальцитриол оказывает выраженное воздействие на ось АПФ2/ангиотензин (Ang(1-7))/MasR с усилением экспрессии АПФ2 [45]. АПФ2 является рецептором клетки-хозяина, ответственным за инвазию инфекции SARS-CoV-2. Обнаружено, что АПФ2 имеет сродство к S-гликопротеинам SARS-CoV-2, таким образом, в результате взаимодействия вируса с этим рецептором коронавирус проникает в клетку [46]. Наряду с этим, сам SARS-CoV-2 может ингибировать АПФ2, что приводит к накоплению Ang(1-7) и брадикинина с развитием ОРДС [47]. С этой точки зрения, вероятно, что риск заражения коронавирусом может быть выше при недостаточности колекальциферола.

Вирус SARS-CoV-2, обладая особой иммунотропностью, активирует продукцию провоспалительных цитокинов. Однако в условиях адекватной концентрации 25(OH)D модуляция макрофагов предотвращает синтез слишком большого количества цитокинов и хемокинов [48].

Напротив, другие исследователи предполагают, что витамин D повышает регуляцию АПФ2. Хотя это может сыграть определенную роль, уменьшая степень тяжести COVID-19, это может привести к увеличению риска заражения. Необходимы дополнительные исследования взаимосвязи между витамином D и рецептором АПФ2 для изучения влияния этого взаимодействия на риск заражения и течение COVID-19 [49, 50].

K. Kuba et al. определили, что более высокий уровень АПФ2 связан с лучшими исходами коронавирусной инфекции, а в дыхательной системе АПФ2 защищает от острого повреждения легких [51].

X. Xie et al. описано, что снижение АПФ2 было относительно небольшим в группах молодого и среднего возраста (25% для мужского пола и 18% для женского соответственно), но содержание АПФ2 снижается на 67% и даже выше у пожилых самок крыс и на 78% у пожилых самцов по сравнению с более молодыми группами. Это уменьшение АПФ2 с возрастом, более выраженное у мужского пола, коррелируется с параллельным увеличением смертности от COVID-19 среди пожилых пациентов мужского населения [52].

Возможная роль витамина D для клинических и эпидемиологических характеристик заболеваний, связанных с повышенным риском летальности COVID-19, представлена в *таблице* [53]. Большинство полезных эффектов витамина D взяты из наблюдательных исследований заболеваемости или распространенности в отношении концентраций 25(OH)D в сыворотке. РКИ, сравнивающие результаты для участников, получавших лечение или получавших плацебо, предпочтительнее для установления причинно-следственной связи с результатами для здоровья.

Таблица. Связь концентрации витамина D и тяжести заболевания

Table. Correlation between vitamin D levels and disease severity

Характеристика	Связь с витамином D
Тяжелые случаи пневмонии	Интенсивная корреляция
Увеличение риска сепсиса	Интенсивная корреляция
Риск ОРДС	Интенсивная корреляция
Увеличение концентрации противовоспалительных ИЛ-6	Интенсивная корреляция
Увеличение С-реактивного белка	Интенсивная корреляция
Риск сердечной недостаточности	Интенсивная корреляция
Начало эпидемии COVID-19 в декабре 2019 г. в Китае, распространение в основном в страны северных широт	Низкий уровень витамина D
Более высокая смертность пожилых пациентов	Частота хронических заболеваний увеличивается с возрастом; витамин D играет роль в снижении риска хронических заболеваний
Более высокая смертность у пациентов с диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями	Более низкий 25(OH)D может быть связан с повышенным риском заболеваемости

Тем не менее некоторые РКИ по применению витамина D не доказывают, что его прием снижает риск заболевания [54]. Причины отсутствия согласия между обсервационными исследованиями и РКИ, по-видимому, обусловлены несколькими факторами, в т. ч. включением участников с относительно исходно высокими концентрациями 25(OH)D и использованием низких доз витамина D, а не измерением исходного уровня и достигнутых концентраций 25(OH)D.

Другим фактором, влияющим на иммунный ответ, является снижение $1,25(OH)_2D$, активного метаболита витамина D, с увеличением возраста.

Так, по результатам исследования Seneca концентрации 25(OH)D в разных странах в условиях пандемии SARS-CoV-2 было установлено, что средний уровень витамина D в сыворотке 10,4 нг/мл – в Испании, 11,2 нг/мл – в Италии и 18 нг/мл – в Скандинавских странах у пожилых людей. В Швейцарии средний уровень колекальциториола у пациентов в домах престарелых составлял 9,2 нг/мл. В Италии у 76% женщин старше 70 лет средний уровень 25(OH)D был ниже 12 нг/мл. Эти страны с большим количеством случаев COVID-19 и пожилых людей – это группа с самым высоким риском заболеваемости и смертности при SARS-CoV-2 [55].

Возможная причина увеличения летальных исходов с возрастом может заключаться в большом количестве хронических заболеваний у пожилых пациентов. Например, глобальная распространенность сахарного диабета увеличивается примерно с 1% в возрасте до 20 лет, до ~10% в 45 лет и до 19% в 65 лет, снижаясь до 14% к 95 годам [56]. В нескольких исследованиях сообщается, что пациенты с хроническими заболеваниями демонстрируют более низкие концентрации 25(OH)D, чем здоровые люди. Исследование, проведенное в Италии, показало, что у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких средние концентрации 25(OH)D составляли 16 нг/мл, тогда как у женщин – 13 нг/мл [57]. По данным исследователей из Южной Кореи, установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией средняя концентрация 25(OH)D при поступлении составляла 8–14 нг/мл [58]. По данным иранского исследования верифицировано, что у больных с артериальной гипертонией концентрация 25(OH)D была ниже, чем у контрольной группы пациентов: мужчины – 11–13 против 11–21 нг/мл; женщины – 10–13 против 11–20 нг/мл [59].

Кроме того, некоторые фармацевтические препараты снижают концентрации сыворотки 25(OH)D. Такие лекарства включают противоэпилептические, противоопухолевые препараты, антибиотики, противовоспалительные средства, гипотензивные средства, антиретровирусные препараты. Таким образом, у пациентов, принимающих эти группы препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, повышается риск дефицита витамина D [60].

Связь, наблюдаемая в проведенных исследованиях, возможно, объясняет роль витамина D в профилактике COVID-19 или, скорее всего, в потенциальной защите приема колекальциферола от более негативных последствий инфекции.

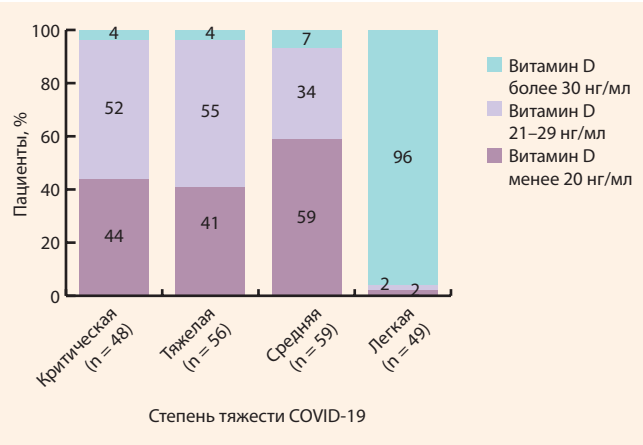
Однако недавно был опубликован краткий релиз обсервационного британского исследования с участием 341 484 пациентов, из них у 656 была подтверждена инфекция COVID-19 и 203 умерли. Целью данного исследования было изучить связь витамина D и тяжести и смертности от COVID-19. В результате были получены противоречивые данные. Изначально дефицит витамина D был однозначно связан с более высоким риском смерти от COVID-19, но после поправки факторов, искажающих результаты, данная зависимость подтверждена не была. Недостаточность витамина D также не была связана с риском смерти от COVID-19 [61]. Кроме того, анализ связи между витамином D и подтвержденной инфекцией COVID-19 с использованием неизменяемой и многофакторной регрессии Пуассона не выявил многовариантной связи концентрации витамина D с инфекцией COVID-19 [62].

Вместе с тем, по данным филиппинских исследователей, при оценке корреляции витамина D и степени тяжести COVID-19 у 212 пациентов были установлены следующие закономерности: уровень 25(OH)D в крови у пациентов с легким исходом заболевания составил 31,2 нг/мл, при коронавирусной инфекции средней степени – 27,4 нг/мл. В тяжелых случаях уровень витамина D находился в пределах 21,2 нг/мл, а у пациентов в критическом состоянии был снижен до 17,1 нг/мл, что свидетельствует о четкой взаимосвязи между содержанием витамина D и тяжестью коронавирусной инфекции. Данные представлены на *рис. 2* [63].

В настоящее время Институт здоровья населения в Лондоне с коллегами из университетов по всей Великобритании проводит метаанализ исследований 2017 г. для инициации суммарного исследования COVIDENCE UK, чтобы выяснить, как факторы питания и образа жизни могут влиять на передачу SARS-CoV-2, тяжесть заболевания COVID-19, скорость выздоровления и любые другие долгосрочные последствия инфекции. Планируется включить не менее 12 000 человек и получить промежуточные результаты к середине лета 2020 г. [64]. Несмотря на энтузиазм к исследованию, A.R. Martineau прагматичен: «В лучшем случае дефицит витамина D будет лишь одним из многих факторов, влияющих на определение исхода COVID-19, но это проблема, которую можно исправить безопасно и дешево; нет никаких недостатков, о которых можно говорить, и есть веские основания полагать, что это может быть выгодно. Наши неопубликованные предварительные данные показывают, что два из трех участников COVIDENCE UK не принимают дополнительно витамин D».

Рисунок 2. Зависимость тяжести COVID-19 от концентрации 25(OH)D (адапт. из [63])

Figure 2. Dependence of COVID-19 severity on 5(OH)D levels (adapted from [63])



Одно обсервационное исследование сообщило, что 38 нг/мл – это подходящая концентрация для снижения риска пневмонии [65]. Хотя степень защиты, как правило, увеличивается при повышении концентрации 25(OH)D, оптимальный диапазон, по-видимому, находится в интервале 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Чтобы достичь этого уровня, примерно половине населения необходимо принимать по меньшей мере 2000–5000 МЕ/сут колекальциферола [66]. Различные дозировки препарата были изучены для достижения концентрации 25(OH)D 30 нг/мл. Например, в одном исследовании использовалась еженедельная или двухнедельная доза, составляющая 100 000–200 000 МЕ в течение 8 нед. (1 800 или 3 600 МЕ/сут). [67] Однако для достижения концентрации 40–60 нг/мл потребовались бы более высокие нагрузочные дозы. Таким образом, целесообразно предположить, что доза 25(OH)D 10 000 МЕ/сут эффективна для быстрого повышения уровня колекальциферола до целевого диапазона 40–60 нг/мл. Чтобы поддерживать этот уровень после первого месяца терапии, дозу можно снизить до 5 000 МЕ/сут [66]. В недавнем обзоре предложено использовать нагрузочные дозы витамина D в 200 000–300 000 МЕ в капсулах по 50 000 МЕ для снижения риска и тяжести COVID-19 [68].

Анализ распространенности дефицита витамина D во всем мире показал, что из-за неадекватных данных клинических испытаний уровень 25(OH)D > 50 нмоль/л или 20 нг/мл, следовательно, является первичной целью лечения, хотя некоторые данные предполагают эффективность профилактики ОРВИ для более высоких целевых значений. Концентрация 25(OH)D 20 нг/мл является достаточной для снижения риска ОРВИ, но уровень витамина D выше 30 нг/мл ассоциирован со сниженным риском развития рака, сахарного диабета 2-го типа и неблагоприятных исходов беременности [69].

В 2011 г. Институт медицины США выпустил руководства по витамину D и кальцию [70]. Согласно этим рекомендациям прием витамина D рекомендован в дозе 600 МЕ/сут для лиц младше, а 800 МЕ/сут – для лиц старше 70 лет с целью поддержания концентрации 25(OH)D в сыворотке 20 нг/мл (50 нмоль/л) или выше. Также рекомендована максимальная доза применения

колекальциферола: 4 000 МЕ/сут, частично из-за проблем, связанных с наблюдательными исследованиями, в которых обнаружилась U-образная зависимость концентрации 25(OH)D от исхода для здоровья [71]. Вместе с тем доза колекальциферола может корректироваться в зависимости от иных условий: генетические факторы, здоровье пищеварительной системы, вес и исходная концентрация 25(OH)D. Примерно для половины населения доза 5 000 МЕ/сут витамина D или 30 000–35 000 МЕ/нед эффективна для достижения концентрации 25(OH)D до 40 нг/мл, что может привести к снижению риска развития ОРВИ у людей с экстремальной недостаточностью витамина D [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные здесь результаты проведенных исследований носят противоречивый характер, но тем не менее свидетельствуют об ассоциации более высоких концентраций 25(OH)D со снижением риска заражения, тяжести течения инфекции и смерти от гриппа и других ОРВИ, SARS-CoV-2 и пневмонии. Пиковый сезон заболеваемости этими инфекциями обычно возникает, когда концентрации 25(OH)D самые низкие. Таким образом, применение витамина D в целях профилактики следует начинать (или увеличивать дозы принимаемого препарата) за несколько месяцев до сезона наибольшего заболевания ОРВИ, чтобы повысить концентрацию 25(OH)D до диапазона, необходимого для предотвращения вирусных заболеваний.

Гипотеза о том, что применение витамина D может снизить риск заболеваемости, тяжесть течения и смертность от гриппа и COVID-19, должна получить подтверждение или быть опровергнута только в крупномасштабных РКИ, после комплексного анализа данных с исключением других действующих факторов.

Поступила / Received 03.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2020
Принята в печать / Accepted 28.11.2020

Список литературы

1. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности. *Лечащий врач.* 2013;(10):49–55. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832.
2. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of anovel coronavirus from aman with pneumoniain Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
3. De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J Virol.* 2013;87(14):7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
4. Жиленко В.Ю. Анализ влияния пандемии COVID-19 на экономику России. В: *Актуальные проблемы менеджмента, экономики и экономической безопасности: материалы II Международной научной конференции. Костанай, 28–30 сентября 2020 г.* Чебоксары: Среда; 2020, С. 66–70. Режим доступа: https://phsreda.com/cv/article/96394/discussion_platform.
5. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548–551. doi: 10.1002/jmv.25722.
6. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;25(5):1545–1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
7. Canna S.W., Behrens E.M. Making sense of the cytokine storm: A conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):329–344. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(2):145–151. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
9. Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
10. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020;48(6):e440–e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
11. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет.* 2018;(4):90–99. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
12. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
13. Nam H.H., Ison M.G. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ.* 2019;366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021.
14. Feng X., Guo T., Wang Y., Kang D., Che X., Zhang H. et al. The vitamin D status and its e ects on life quality among the elderly in Jinan, China. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:26–29. doi: 10.1016/j.archger.2015.09.002.
15. Nassar M.S., Bakhrebah M.A., Meo S.A., Alsuabeyl M.S., Zaher W.A. Global seasonal occurrence of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):3913–3918. doi: 10.26355/eurrev_201806_15276.
16. Grant W.B., Fakhoury H.M.A., Karras S.N., Al Anouti F., Bhattoa H.P. Variations in 25-Hydroxyvitamin D in Countries from the Middle East and Europe: The Roles of UVB Exposure and Diet. *Nutrients.* 2019;11(9):2065. doi: 10.3390/nu11092065.
17. Feigenbaum J.J., Muller C., Wrigley-Field E. Regional and Racial In equality in Infectious Disease Mortality in U.S. Cities, 1900–1948. *Demography.* 2019;56(4):1371–1388. doi: 10.1007/s13524-019-00789-z.
18. Fairchok M., Schofield C., Chen W.J., Pugh M., Bigg H., Anold J.C., Millar E.V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol.* 2017;3(2):030. doi: 10.23937/2474-3658/1510030.
19. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
20. McGarrigle C.A., Ward M., Scarlett S., Kenny R.A. *The contributions of the over 70s to Irish society: results from wave 5 of the Irish longitudinal study on ageing.* Trinity College Dublin; 2020. Available at: https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Over70sContribution.pdf.
21. Fiona M. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
22. Guo C., Rosoha E., Lowry M., Borregaard N., Gombart A. Curcumininduces human cathelicidin antimicrobial peptide gen expression through ha vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem.* 2013;24(5):754–759. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
23. Labg P.O., Aspinal R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients.* 2015;7(3):2044–2060. doi: 10.3390/nu7032044.
24. White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):21–29. doi: 10.1007/s11154-011-9195-z.
25. Каронова Т.Л., Вашукова М.А., Гусев Д.А., Головатюк К.А., Гринева Е.Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(3):295–303. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.
26. Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1537–1553. doi: 10.1007/s00198-012-2204-6.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет.* 2020;(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.

28. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
29. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immune-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–139. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
30. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
31. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):617–632. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
32. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., Ploder M., Tamandl D., Friedl J. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361–370. doi: 10.1002/eji.200425995.
33. Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243–253. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
34. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
35. Agier J., Efenberger M., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225–235. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
36. Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R., Erman A., Tur-Kaspa R., Zemel R. Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*. 2011;54(5):1570–1579. doi: 10.1002/hep.24575.
37. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitaminD3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
38. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(6):591–595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
39. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
40. Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014;2(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
41. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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.
42. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
44. Boucher BJ. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis*. 2012;3(4):313–329. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185713.
45. Cui C., Xu P., Li G., Qiao Y., Han W., Geng C. et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019;26:101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
46. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020;22:2020.01.22.915660. doi: 10.1101/2020.01.22.915660.
47. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870–874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
48. Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351–4358. doi: 10.1182/blood-2005-03-1029.
49. Rashedi J., Mahdavi Poor B., Asgharzadeh M. Vitamin D3 Administration to Patients with Confirmed COVID-19. *Iran J Public Health*. 2020;49(S1):141–142. doi: 10.18502/ijph.v49iS1.3690.
50. Ghavideldarestani M., Honardoost M., Khamseh M.E. *Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of COVID-19 infection*. 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0355.v1.
51. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:271–276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
52. Xie X., Chen J., Wang X., Zhang F., Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.
53. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattos H.P. 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.
54. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
55. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategiest o prevent vitamin D deffciency: a position statement of the European Calcifed Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
56. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., OhlroggeA.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence or 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
57. Malinovschi A., Masoero M., Bellocchia M., Ciureda A., Solidoro P., Mattei A. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. *Respir Res*. 2014;15(1):131. doi: 10.1186/s12931-014-0131-0.
58. Kim H.J., Jang J.G., Hong K.S., Park J.K., Choi E.Y. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):729–734. doi: 10.5588/ijtld.14.0696.
59. Naghshtabrizi B., Borzouei S., Bigvand P., Seifrabiei M.A. Evaluation of the Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Hypertension in Hamadan, Iran-A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):LC01–LC03. doi: 10.7860/JCDR/2017/25522.10187.
60. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
61. Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., Celis-Morales C.A., Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
62. Claire E.H., Jill P., Naveed S. Short Communication: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.26.20140921.
63. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electron J*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3571484.
64. Torjesen I. Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk. *BMJ*. 2020;369:m2475. doi: 10.1136/bmj.m2475.
65. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
66. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
67. van Groningen L., Opdenoordt S., van Sorge A., Telting D., Giesen A., de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):805–811. doi: 10.1530/EJE-09-0932.
68. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7(3):432–438. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses–COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-_EJBPS.
69. Grant W.B., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(3):366–376. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0.
70. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
71. Grant W.B., Karras S.N., Bischo-Ferrari H.A., Annweiler C., Boucher B.J., Juzeniene A. et al. Do studies reporting U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e1187349. doi: 10.1080/19381980.2016.1187349.
72. Martineau A.R., Jollie D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(2):1–44. doi: 10.3310/hta23020.

References

1. Shelkanov M.Yu., Kolobuhina L.V., Lvov D.K. Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger. *Lechashchiy vrach*. 2013;(10):49–55. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832.
2. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of anovel coronavirus from aman with pneumoniain Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
3. De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J Virol*. 2013;87(14):7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
4. Zhilenko V.U. Analysis of the impact of the COVID 19 pandemic on the Russian economy. In: *Actual problems of management, economics and economic security: materials of the II International Scientific Conference. Konstataj, 28–30 September 2020*. Cheboksary: Sreda; 2020, pp. 66–71. (In Russ.) Available at: https://phsreda.com/cv/article/96394/discussion_platform.
5. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548–551. doi: 10.1002/jmv.25722.
6. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;25(5):1545–1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
7. Canna S.W., Behrens E.M. Making sense of the cytokine storm: A conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):329–344. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
9. Mehra M.R., Ruschitzka F., Patel A.N. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
10. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
11. Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Kurbanova V.V. Osteal and extrabone effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(4):90–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
12. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
13. Nam H.H., Ison M.G. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*. 2019;366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021.
14. Feng X., Guo T., Wang Y., Kang D., Che X., Zhang H. et al. The vitamin D status and its e ects on life quality among the elderly in Jinan, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:26–29. doi: 10.1016/j.archger.2015.09.002.
15. Nassar M.S., Bakhrebah M.A., Meo S.A., Alsuabeyl M.S., Zaher W.A. Global seasonal occurrence of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3913–3918. doi: 10.26355/eurrev_201806_15276.
16. Grant W.B., Fakhoury H.M.A., Karras S.N., Al Anouti F., Bhattoa H.P. Variations in 25-Hydroxyvitamin D in Countries from the Middle East and Europe: The Roles of UVB Exposure and Diet. *Nutrients*. 2019;11(9):2065. doi: 10.3390/nu11092065.
17. Feigenbaum J.J., Muller C., Wrigley-Field E. Regional and Racial In equality in Infectious Disease Mortality in U.S. Cities, 1900–1948. *Demography*. 2019;56(4):1371–1388. doi: 10.1007/s13524-019-00789-z.
18. Fairchok M., Schofield C., Chen W.J., Pugh M., Bigg H., Anold J.C., Millar E.V. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infants. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017;3(2):030. doi: 10.23937/2474-3658/1510030.
19. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
20. McGarrigle C.A., Ward M., Scarlett S., Kenny R.A. *The contributions of the over 70s to Irish society: results from wave 5 of the Irish longitudinal study on ageing*. Trinity College Dublin; 2020. Available at: https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Over70sContribution.pdf.
21. Fiona M. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
22. Guo C., Rosoha E., Lowry M., Borregaard N., Gombart A. Curcumininduces human cathelicidin antimicrobial peptide gen expression through ha vitamin D receptor-independent pathway. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):754–759. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.04.002.
23. Labg P.O., Aspinal R. Can We Translate Vitamin D Immunomodulating Effect on Innate and Adaptive Immunity to Vaccine Response? *Nutrients*. 2015;7(3):2044–2060. doi: 10.3390/nu7032044.
24. White J.H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):21–29. doi: 10.1007/s11154-011-9195-z.
25. Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A., Golovatuk K.A., Grineva E.N. Vitamin D as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterialnaya gipertensiya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):295–303. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303.
26. Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1537–1553. doi: 10.1007/s00198-012-2204-6.
27. Gromova O.A., Troshina I.Yu., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. About antiviral effects of vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
28. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
29. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immune-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–139. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
30. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
31. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):617–632. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
32. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., Ploder M., Tamandl D., Friedl J. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361–370. doi: 10.1002/eji.200425995.
33. Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243–253. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
34. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
35. Agier J., Efenberger M., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225–235. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
36. Gal-Tanamy M., Bachmetov L., Ravid A., Koren R., Erman A., Tur-Kaspa R., Zemel R. Vitamin D: An innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology*. 2011;54(5):1570–1579. doi: 10.1002/hep.24575.
37. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitaminD3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
38. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(6):591–595. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
39. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
40. Meehan M., Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014;2(2):60–71. doi: 10.12974/2309-6128.2014.02.02.1.
41. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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.
42. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
44. Boucher B.J. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis*. 2012;3(4):313–329. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185713.
45. Cui C., Xu P., Li G., Qiao Y., Han W., Geng C. et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role

of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019;26:101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
46. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020;22:2020.01.22.915660. doi: 10.1101/2020.01.22.915660.
47. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870–874. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
48. Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351–4358. doi: 10.1182/blood-2005-03-1029.
49. Rashedi J., Mahdavi Poor B., Asgharzadeh M. Vitamin D3 Administration to Patients with Confirmed COVID-19. *Iran J Public Health*. 2020;49(S1):141–142. doi: 10.18502/ijph.v49iS1.3690.
50. Ghavideldarestani M., Honardoost M., Khamseh M.E. *Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of COVID-19 infection*. 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0355.v1.
51. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:271–276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
52. Xie X., Chen J., Wang X., Zhang F., Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038.
53. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., Bhattos H.P. 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.
54. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: A systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
55. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt C., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategiest o prevent vitamin D deffciency: a position statement of the European Calcifed Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
56. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., Huang Y., da Rocha Fernandes J.D., OhlroggeA.W., Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence or 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
57. Malinovschi A., Masoero M., Bellocchia M., Ciureda A., Solidoro P., Mattei A. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. *Respir Res*. 2014;15(1):131. doi: 10.1186/s12931-014-0131-0.
58. Kim H.J., Jang J.G., Hong K.S., Park J.K., Choi E.Y. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):729–734. doi: 10.5588/ijtld.14.0696.
59. Naghshtabrizi B., Borzouei S., Bigvand P., Seifrabiei M.A. Evaluation of the Relationship between Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Hypertension in Hamadan, Iran-A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):LC01–LC03. doi: 10.7860/JCDR/2017/25522.10187.
60. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):158–166. doi: 10.4161/derm.20731.
61. Hastie C.E., Mackay D.F., Ho F., Celis-Morales C.A., Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561–565. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.050.
62. Claire E.H., Jill P., Naveed S. Short Communication: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.26.20140921.
63. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). *SSRN Electron J*. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3571484.
64. Torjesen I. Covid-19: Public health agencies review whether vitamin D supplements could reduce risk. *BMJ*. 2020;369:m2475. doi: 10.1136/bmj.m2475.
65. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
66. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C., Holick M.F., Barger-Lux M.J. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–210. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
67. van Groningen L., Opdenoordt S., van Sorge A., Telting D., Giesen A., de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):805–811. doi: 10.1530/EJE-09-0932.
68. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7(3):432–438. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses–COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-_EJBPS.
69. Grant W.B., Al Anouti F., Moukayed M. Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(3):366–376. doi: 10.1038/s41430-020-0564-0.
70. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
71. Grant W.B., Karras S.N., Bischo-Ferrari H.A., Annweiler C., Boucher B.J., Juzeniene A. et al. Do studies reporting U-shaped serum 25-hydroxyvitamin D-health outcome relationships reflect adverse effects? *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e1187349. doi: 10.1080/19381980.2016.1187349.
72. Martineau A.R., Jollie D.A., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P., Dubnov-Raz G. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(2):1–44. doi: 10.3310/hta23020.

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Ковалевская Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: fiil-elena@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Head at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: fiil-elena@yandex.ru