

О противовирусных эффектах витамина D

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998, e-mail: tiy135@ccas.ru

Д.Е. Фролова³, ORCID: 0000-0002-1912-4607, e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Н.П. Лапочкина³, ORCID: 0000-0001-6722-2810, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

О.А. Лиманова³, ORCID: 0000-0002-2342-3036, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

¹ Информатика и управление; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42

² Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27

³ Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

Противодействие инфекционным заболеваниям весьма важно в акушерско-гинекологической практике. Витамин D – комплексный регулятор врожденного и приобретенного иммунитета. Известно, что недостаточная обеспеченность витамином D снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет, стимулирует развитие патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врожденного иммунитета существенно снижают резистентность организма не только к туберкулезу, но и к вирусному гепатиту, ОРЗ, вирусам папилломы и герпеса.

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Результаты исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусного гепатита, респираторных инфекций, вируса папилломы человека (ВПЧ) и герпесвируса.

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на действие витамина D против вирусов гепатита, герпеса, RSV, Эпштейна – Барра, вируса папилломы человека, рассмотрена возможность применения витамина D в составе терапии этих и других вирусных патологий. Авторы проанализировали данные о влиянии витамина D на функции иммунитета и противовирусную защиту организма человека.

Ключевые слова: витамин D, иммунитет, папилломавирус, герпесвирус, вирус гепатита C

Благодарности: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-07-00537.

Для цитирования: 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

About antiviral effects of vitamin D

Olga A. Gromova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998, e-mail: tiy135@ccas.ru

Darya E. Frolova³, ORCID: 0000-0002-1912-4607, e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Nina P. Lapochkina³, ORCID: 0000-0001-6722-2810, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Olga A. Limanova³, ORCID: 0000-0002-2342-3036, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

¹ Informatics and Management; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia

² Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow State University); 27, Lomonosovskiy Ave., 119192, Moscow, Russia

³ Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Preventing infectious diseases is very important in obstetric and gynaecological practice. Vitamin D is a complex regulator of innate and adaptive immunity. It is known that lack of vitamin D reduces antibacterial and antiviral immunity, stimulates the development of pathologies associated with chronic systemic inflammation. Evidence from evidence-based medicine indicates the importance of using vitamin D preparations to support immunity. The results of fundamental and clinical studies have shown that chronic inflammation and congenital immunity disorders resulting from vitamin D deficiency significantly reduce the body's resistance not only to tuberculosis, but also to viral hepatitis, acute respiratory infections, papillomavirus and herpesvirus.

In addition to a pronounced antibacterial effect, vitamin D is also characterized by its antiviral action. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral microRNA, vitamin D activates various mechanisms of congenital antiviral immunity. Studies show the need to compensate for vitamin D deficiency for successful therapy of viral hepatitis, respiratory infections, human papillomavirus (HPV) and herpesvirus.

In the present article the molecular fundamentals of antiviral action of vitamin D are sequentially considered, as well as the results of fundamental and clinical studies indicating the action of vitamin D against the viruses of hepatitis, herpes, RSV, Epstein-Barr, human papillomavirus, the possibility of using vitamin D in the treatment of these and other viral pathologies is considered. The authors analyzed data on the effect of vitamin D on immunity functions and antiviral protection of the human body.

Keywords: vitamin D, immunity, papillomavirus, herpesvirus, hepatitis C virus

Acknowledgements: The work was supported by the RFBR grant 20-07-00537.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.YU., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. On Antiviral Effects of Vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно комплексное влияние витамина D на функции иммунитета. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета [1–3]. Витамин D также известен противовирусным действием.

Например, уровни витамина D в сыворотке и адекватные дозы витамина D являются факторами, влияющими на противовирусную терапию герпесвируса и ветряной оспы [4]. Курение уменьшает эффективность витамина D при лечении бородавок, снижая уровни 25(OH)D в крови и биологическую активность витамина [5]. У пациентов с рецидивирующим герпесом губ ($n = 50$) установлены сниженные уровни 25(OH)D в крови ($9,9 \pm 6,2$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($n = 51$, $16,8 \pm 10,2$ нг/мл). При этом у 96% пациентов установлен выраженный дефицит витамина D (<20 нг/мл) [6]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на противовирусную защиту организма.

В частности, вирусные и бактериальные заболевания, включая вирус папилломы человека (ВПЧ), повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки, особенно на фоне недостаточного уровня витамина D. Недостаточность 25(OH)D стимулирует персистенцию ВПЧ-инфекции в предраковых поражениях шейки матки. В группе пациенток, инфицированных ВПЧ, по сравнению с контролем установлено достоверное снижение уровней 25(OH)D3 (в среднем на $3,1$ нг/мл, $p = 0,009$). Вследствие противовоспалительных ролей витамина D недостаточность витаминов D будет содействовать персистенции ВПЧ и связанной с ней цервикальной интраэпителиальной неоплазии [7].

О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D

Витамин-D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина и активацию специфических противовирусных микроРНК.

Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Например, при инфицировании клеток гепатом С в культуре под воздействием витамина D активиру-

ются гены, связанные с аутофагией вирусных частиц (GPR37, рецептор 37 G-белков, HIF1a – фактор, индуцируемый гипоксией и CCL20, хемокиновый лиганд-20), на фоне подавления интенсивности репликации вируса [8].

Одной из основ антимикробного и противовирусного действия витамина D является повышение экспрессии антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсина-2 [9], которые проявляют не только микробицидную, но также противогрибковую и противовирусную активность [10].

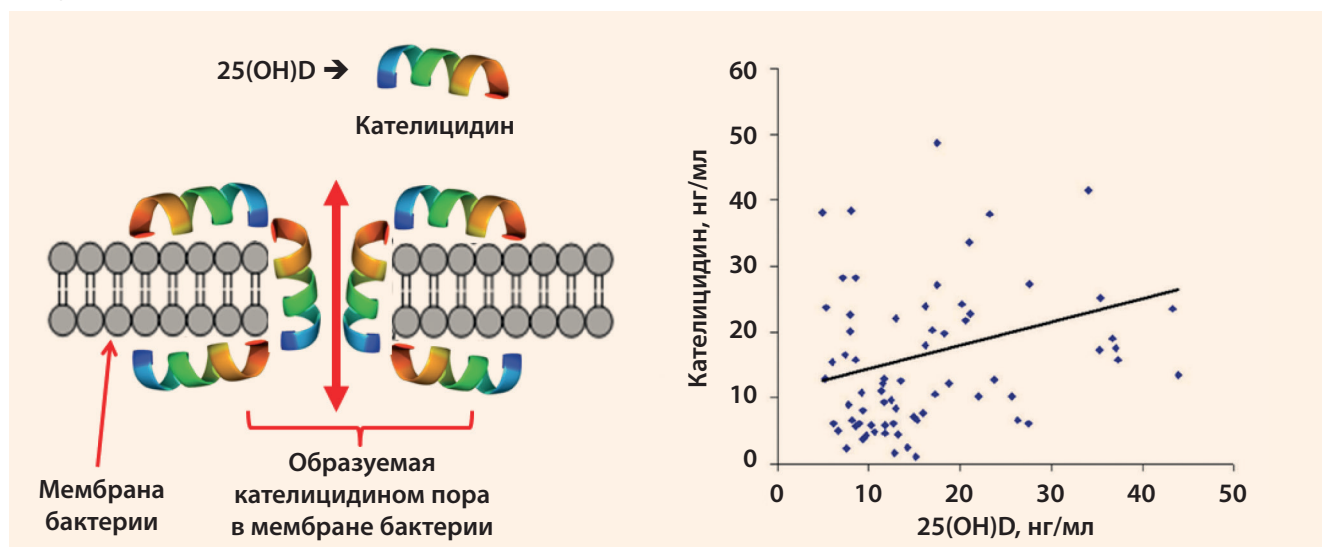
Пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и в белковые оболочки вирусов и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактерий и вирусов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель и бактерий, и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамин-D3) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48–140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [11].

В клиническом исследовании пациентов в отделениях интенсивной терапии была установлена корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме крови с уровнями кателицидина. Этот эффект был установлен как у пациентов с сепсисом, так и у пациентов без сепсиса. Уровни кателицидина и витамин-D-связывающего белка были значительно снижены у пациентов с сепсисом в критическом состоянии по сравнению со здоровыми добровольцами [12] (рис. 1). Более высокие уровни кателицидина в плазме существенно (в 3,7 раза) снижают риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [13].

Кателицидин – молекулярный механизм действия (слева) и эффект витамина D (справа) – представлен на рис. 1. Схема действия антимикробных и антивирусных пептидов, буквально «протыкающих» мембраны бактерий и оболочки вирусов. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнем 25-гидроксивитамина D и уровнями кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p = 0,05$).

- Рисунок 1. Молекулярный механизм действия кателицидина и эффект витамина D
- Figure 1. Molecular mechanism of cathelicidin action and vitamin D effect



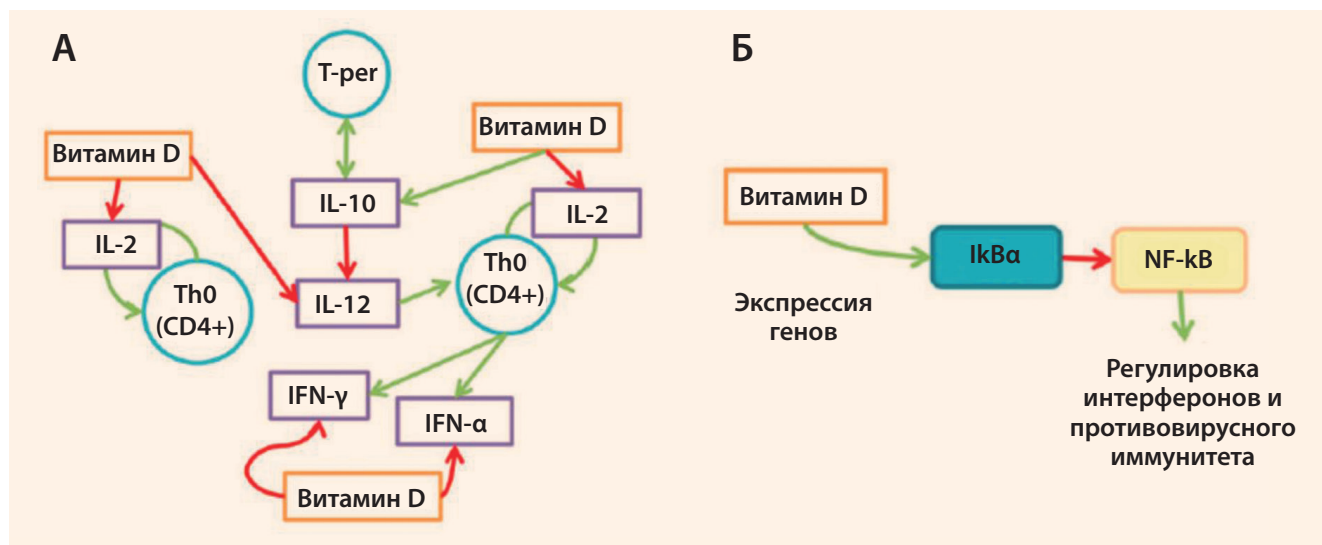
Витамин D повышает экспрессию определенных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротекторные свойства. МикроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК и осуществляют тонкую настройку экспрессии белков. Витамин D и активированные им микроРНК (miR155, miR146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления (толл-рецепторы TLR2/4, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NF- κ B, IKK, SOCS1) [14]. В частности, 1,25(OH)D потенцирует ингибирующее действие микроРНК-130a при репликации вируса гепатита С [15]. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферо-

на и других цитокинов [1], что способствует снижению избыточного воспаления.

Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы (рис. 2). Витамин D ингибирует деление Т-хелпер-лимфоцитов Th1 и Th0 путем ингибирования IL-2, IFN γ и TNF α и стимулирует деление регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), облегчая синтез IL-10 (Г). В дыхательных эпителиальных клетках витамин D способствует синтезу ингибитора белка NF- κ B, что содействует противовирусным и иммуномодулирующим эффектам γ -интерферона.

Витамин D важен для поддержания не только первичного, но и вторичного иммунитета. Эти эффекты витамина D обусловлены его воздействием на Т-лимфоциты памяти. В клинко-эпидемиологическом исследовании было показано, что уровни 25(OH)D влияют на Т-лимфоциты памяти

- Рисунок 2. Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы
- Figure 2. Vitamin D and its effects on immune system functioning



($n = 3189$), причем более высокий уровень 25(OH)D соответствует большему количеству Т-лимфоцитов памяти. Повышение уровней 25(OH)D в крови на каждые 4 нг/мл было ассоциировано с повышением маркера Т-лимфоцитом памяти CD4TemRA на 2,2% (95% ДИ 0,54–3,89; $p = 0,009$), маркера CD4TemRO – на 1,50% (95% ДИ 0,38–2,62; $p = 0,008$) и маркера CD8TemRA – на 1,82% (95% ДИ 0,11–3,56; $p = 0,037$) [16].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

25-гидроксивитамин D подавляет продукцию вируса гепатита C (HCV). Клетки HuH-7 в культуре были инфицированы HCV в присутствии или при отсутствии витамина D. 25-гидроксивитамин D дозозависимо уменьшал вне- и внутриклеточный уровни основного антигена HCV. Ингибирующее действие 25(OH)D осуществлялось на стадии сборки инфицирующего вирусного комплекса [17].

Молекулы 25-гидроксивитамина D подавляют репликацию вируса гепатита C и способствуют более быстрому вирусологическому ответу организма. Выживаемость клеток и нагрузка вирусом наблюдались в линиях клеток Con1-1b и J6/JFH-2a в культуре, обработанных различными дозами 25(OH)D. Вирусная нагрузка клеток Con1-1b дозозависимо снижалась на 69%, 80% и 86% после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$). В клетках линии J6/JFH-2a были получены схожие результаты: нагрузка вирусом снижалась на 12, 55 и 80,5% после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$) [18].

При хроническом гепатите C 1-го генотипа низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциированы с выраженным фиброзом печени и ухудшением отклика на стандартную терапию интерфероном и рибавирином. В группе ($n = 167$) прошедших противовирусную терапию пегилированным интерфероном с рибавирином более низкие уровни 25(OH)D были независимо связаны с повышенным риском некроза печени ($p = 0,04$) и с тяжелой формой фиброза (стадии F3, F4) [19].

Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском хронического гепатита C и ухудшением отклика на терапию α -интерфероном ($p = 0,04$) [20]. Метаанализ 11 клинических исследований с участием пациентов с вирусным гепатитом C ($n = 1575$, 1117 случаев гепатита) показал наличие у пациентов достоверно более низких уровней гидроксивитамина D в сыворотке по сравнению с контролем. Среди пациентов с уровнями гидроксивитамина сыворотки более 30 нг/мл в 1,57 раза чаще отмечалось более интенсивное выведение вирусных частиц по сравнению с контролем (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2) [21].

Метаанализ 14 клинических исследований ($n = 3755$) подтвердил, что низкий уровень витамина D у пациентов с хроническим гепатитом C связан с более высокой вероятностью наличия тяжелого фиброза печени и более низких шансов на достижение устойчивого вирусологического ответа (при котором вирусная РНК не обнаруживается в крови через 6 месяцев после завершения проти-

вовирусной терапии) при совместном использовании с пегилированным интерфероном и рибавирином. При недостаточности витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) в 2 раза чаще встречался тяжелый фиброз печени (ОР 2,22, 95% ДИ 1,24–3,97). Уровни 25(OH)D < 20 нг/мл снижали шансы устойчивого вирусологического ответа на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91, $p < 0,001$) [22].

В метаанализе 11 клинических исследований ($n = 1117$) у большинства инфицированных вирусом гепатита C отмечался генотип HCV-1 (1068/1575). Высокая частота устойчивого вирусологического ответа наблюдалась у лиц с 25(OH)D > 30 нг/мл (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2), особенно у пациентов, получавших препарат витамина D (ОР 4,59, 95% ДИ 1,67–12,63). Важно отметить, что противовирусный эффект витамина D осуществлялся независимо от генотипа вируса гепатита C [22].

Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 548$) показал, что адъювантная противовирусная терапия гепатита C более эффективна при использовании витамина D. Использование витамина D в сочетании с инъекциями пегилированного α -интерферона и рибавирином *per os* в течение 24 недель увеличило успех терапии на 30% (ОР 1,30, 95% ДИ 1,04–1,62) по сравнению с терапией без использования витамина D. В частности, отмечена эффективность адъювантной терапии у пациентов с гепатитом C генотипа 1, который, как известно, проявляет резистентность к противовирусной терапии [23].

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ RSV-ИНФЕКЦИИ

Витамин D модулирует врожденные иммунные реакции при ответе организма на респираторные вирусные инфекции [24]. Витамин D способствует усилению противовирусной защиты бронхиальных эпителиальных клеток, инфицированных риновирусами и респираторно-синцитиальным вирусом. Защитный эффект осуществляется при участии противовирусного/антибактериального пептида кателицидина и стимулирует активацию сигнальных путей интерферона. Более высокие уровни витамина D тормозили процессы репликации и секреции риновируса из зараженных клеток и также усиливали активность экспрессии индуцированных интерфероном противовирусных генов. Интересно отметить, что при заражении клетки вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D и увеличивают экспрессию фермента 1 β -гидроксилазы, которая участвует в инактивации витамина D [25].

Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) ассоциирован с более тяжелым состоянием госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и респираторно-синцитиальным вирусом. Дефицит витамина установлен у 50% обследованных и был ассоциирован со значительно повышенным риском необходимости приема блока интенсивной терапии (ОР 3,29, 95% ДИ 1,20–9,02, $p = 0,018$) и инвазивной механической вентиляции (ОР 11,20, 95% ДИ 2,27–55,25, $p < 0,001$) [26].

Поддерживая противовирусный иммунитет, витамин D также снижает вызываемую RS-вирусом активацию

провоспалительного фактора NF- κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей. Витамин D индуцирует белок I κ B α , ингибитор фактора NF- κ B, и снижает вызываемую RSV активацию провоспалительных генов, управляемых NF- κ B (IFN-бета, CXCL10 и др.). Ингибирование NF- κ B посредством аденовирусных частиц, содержащих I κ B α , имитировало эффекты витамина D. Таким образом, витамин D уменьшает воспалительную реакцию на вирусные инфекции в эпителии дыхательных путей, не снижая противовирусного действия [27].

Возникающее на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление нарушает врожденный иммунитет и снижает резистентность организма к ОРЗ [28], хроническому бронхиту, также повышая риск хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Метаанализ 21 исследования ($n = 11993$) показал, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском ХОБЛ (ОР: 1,77, 95% ДИ: 1,18, 2,64, $p = 0,006$) и тяжести ХОБЛ (ОР: 2,83, 95% ДИ: 2,00, 4,00, $p < 0,001$) [29].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n = 10933$), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРЗ в среднем на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, $p < 0,001$). При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРЗ в год, риск повторного заболевания ОРЗ снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0,80, 95% 0,69 to 0,93, $p = 0,004$) [28].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ

Кожные и генитальные папилломы – общие дерматологические состояния, вызываемые вирусом папилломы человека. Кроме того, многие штаммы ВПЧ способствуют повышению риска неоплазии шейки матки. Иммуно-терапия, включающая вакцины против ВПЧ, циметидин, левамизол, препараты цинка и витамина D, в настоящее время занимает значительное место в лечении ВПЧ из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [30].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциированы с недостаточностью витамина D3 ($p = 0,009$). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D3, недостаточность витамина D3 и его метаболитов может быть возможной причиной персистенции ВПЧ-инфекции [7]. Титры антител для разных штаммов HPV были значительно выше среди пациентов с более низким уровнем 25(OH)D в крови (< 30 нг/мл) [31].

Цервикальная ВПЧ была ассоциирована с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови в рамках крупномасштабного клинико-эпидемиологического исследования ($n = 2353$). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. риск инфицирования ВПЧ увеличился на 14% при снижении уровня сыворотки 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02–1,27).

Риск инфицирования ВПЧ был повышен у женщин с глубоким дефицитом витамина D (25(OH)D < 12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32–6,38), с дефицитом витамина D (12–19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08–4,45) и с недостаточностью витамина D (20–29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22–3,93) при сравнении с пациентами, у которых был установлен достаточный уровень 25(OH)D (> 30 нг/мл) [32].

Противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности витамином D будет повышать успешность терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании долгосрочные дотации витамина D индуцировали регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [33]. В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировано с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки ($n = 2430$, в т.ч. 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция риск заболевания дозозависимо понижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,63–1,17) и на 50% (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,34–0,73) соответственно ($p = 0,004$). Более высокое потребление витамина D также снижало риск заболевания на 20% (3-й квартиль, ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15 и на 36% (4-й квартиль, ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,94, $p = 0,013$) [34].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ДРУГИХ ВИРУСОВ

Биологически активные витаминеры витамина D, 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3, проявляют противовирусные свойства по отношению к вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1), выращиваемого в культуре клеток HeLa. Эти витаминеры D добавлялись к клеткам до инфицирования ВПГ-1. Культуры клеток исследовали через 6, 12 и 24 ч после инфицирования. Добавление витамина значительно снижало уровни мРНК провоспалительных толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR9 и стимулировало значительное подавление титра ВПГ-1 в клеточной среде ($p < 0,0001$). При этом эффекты 25(OH)D3 продолжались дольше, чем эффекты 1,25(OH)2D3 [35]. Витамин D в биологически активной форме (1,25(OH)2D3) подавляет активность сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, тем самым запуская аутофагию клеток саркомы Капоши, которая развивается под действием герпесвируса G [36]. При этом воздействие витамина D на клетки, инфицированные ВПГ-1 и претерпевшие онкотрансформацию, осуществляется при участии рецептора для белка герпесвируса G [37].

Активность ретровируса Эпштейна – Барра взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом [38]. Изучение взаимосвязи концентрации 25(OH)D3 в крови с вирусом Эпштейна – Барра и вирусом герпеса у пациентов с рассеянным склерозом ($n = 482$) показало, что вирусная нагрузка была достоверно выше при более низких уровнях 25(OH)D (в среднем на 6 нг/мл, $p = 0,007$) [39]. Интеграционный анализ транскриптомных данных по

микроРНК показал, что недостаточность витамина D стимулирует рост вируса Эпштейна – Барра (который, в свою очередь, способствует развитию рассеянного склероза через нарушение регуляции экспрессии микроРНК *mir-15a*, *mir-48d*, *mir-30d*, *mir-145*, *mir-363*, *has-let-7e*, *mir-30a*, *let-7b* и *mir-146a*) [40]. Отметим, что инфицирование беременных вирусом Эпштейна – Барра стимулирует формирование антифосфолипидных антител [41], патологии плаценты [42], преэклампсии и несовместимых с жизнью неврологических отклонений у плода [43].

Для коррекции витамина D необходимы: 1) оптимизация питания (включить в рацион свежие орехи, молочные продукты, печень, рыбу, яйца и др.); 2) достаточное пребывание на свежем воздухе, соблюдение адекватного двигательного режима (10000 шагов в день, плавание, воздушные и солнечные ванны), а также прием профилактических доз (1000–4000 МЕ/сут) витамина D [1]. В клинические рекомендации и стандарты терапии входят лекарственные формы препаратов витамина D, имеющие разрешение к применению у беременных и кормящих. Вариантом врачебного назначения витамина D для адъювантной терапии является использование лекарственного отечественного препарата Компливит Аква D₃, представляющего собой мицеллированную форму витамина в

водном растворе, в 1 капле которого содержится 500 МЕ витамина D₃.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительное влияние достаточной обеспеченности витамином D на первичный и вторичный иммунитет способствует формированию эффективной противовирусной защиты. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активизирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Цитируемые в настоящей статье результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на необходимость компенсации дефицита витамина D для повышения эффективности и безопасности терапии вирусного гепатита С, герпесвирусной инфекции, вирусов папилломы человека, Эпштейна – Барра и др. Поэтому компенсация установленной недостаточности витамина D и профилактический прием витамина D имеют исключительно важное значение в репродуктивном возрасте, особенно при беременности.

Поступила / Received 06.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 24.03.2020

Список литературы / References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media, 568 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr*. 2012;3(4):517–525. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J.P.M., Oosting M., Steinmeyer A., Zuegel U. et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011;55(2):294–300. doi: 10.1016/j.cyt.2011.04.016.
4. Lin Y.T., Wang L.K., Hung K.C., Wu Z.F., Chang C.Y., Chen J.Y. Patient characteristics and analgesic efficacy of antiviral therapy in postherpetic neuralgia. *Med Hypotheses*. 2019;131:109323. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109323.
5. El-Taweel A.E., Salem R.M., Allam A.H. Cigarette smoking reduces the efficacy of intralesional vitamin D in the treatment of warts. *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12816. doi: 10.1111/dth.12816.
6. Oztekin A., Oztekin C. Vitamin D Levels in Patients with Recurrent Herpes Labialis. *Viral Immunol*. 2019;32(6):258–262. doi: 10.1089/vim.2019.0013.
7. Ozgu E., Yilmaz N., Baser E., Gungor T., Erkaya S., Yakut H.I. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol*. 2016;11(3):177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28471122>.
8. Gutierrez J.A., Jones K.A., Flores R., Singhanian A., Woelk C.H., Schooley R.T., Wyles D.L. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression. *J Virol Antivir Res*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2324-8955.1000129.
9. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
10. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010;88(5):441–450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
11. Korucu E., Pur Ozyigit L., Ortakoylu M.G., Bahadır A., Akalin E.S., Kara A. et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(3):222–227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422567>.
12. 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.
13. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N., Tamez H., Camargo C.A. Jr, Koeffler H.P., Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):418–424. doi: 10.1086/596314.
14. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol*. 2016;2016:1016840. doi: 10.1155/2016/1016840.
15. Duan X., Guan Y., Li Y., Chen S., Li S., Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:508989. doi: 10.1155/2015/508989.
16. Looman K.I.M., Jansen M.A.E., Voortman T., van den Heuvel D., Jaddoe V.W.V., Franco O.H. et al. The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The Generation R study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):579–587. doi: 10.1111/pai.12754.
17. Matsumura T., Kato T., Sugiyama N., Tasaka-Fujita M., Murayama A., Masaki T. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology*. 2012;56(4):1231–1239. doi: 10.1002/hep.25763.
18. Huang J.F., Ko Y.M., Huang C.F., Yeh M.L., Dai C.Y., Hsieh M.H. et al. 25-Hydroxy vitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. *Hepatol Res*. 2017;47(13):1383–1389. doi: 10.1111/hepr.12878.
19. Petta S., Camma C., Scanzzone C., Tripodo C., Di Marco V., Bono A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(4):1158–1167. doi: 10.1002/hep.23489.
20. Lange C.M., Bojunga J., Ramos-Lopez E., von Wagner M., Hassler A., Vermehren J. et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*. 2011;54(5):887–889. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.036.
21. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I., Lampe E., Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5917–5924. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5917.
22. Garcia-Alvarez M., Pineda-Tenor D., Jimenez-Sousa M.A., Fernandez-Rodriguez A., Guzman-Fulgencio M., Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology*. 2014;60(5):1541–1550. doi: 10.1002/hep.27281.
23. Kim H.B., Myung S.K., Lee Y.J., Park B.J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018;31(2):168–177. doi: 10.1111/jhn.12503.

24. Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1):1909. doi: 10.1002/rmv.1909.
25. Telcian A.G., Zdrenghea M.T., Edwards M.R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017;137:93–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004.
26. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R., Ganseboom S., Sun Y., Tang L. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr.* 2017;187:323–327. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.
27. Hansdottir S., Monick M.M., Lovan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965–974. doi: 10.4049/jimmunol.0902840.
28. 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.
29. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):2597–2607. doi: 10.2147/COPD.S101382.
30. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364–370. doi: 10.4103/2229-5178.190487.
31. Zimmerman R.K., Lin C.J., Raviotta J.M., Nowalk M.P. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345–2349. doi: 10.1080/21645515.2015.1062955.
32. Shim J., Perez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886–1892. doi: 10.1093/infdis/jiw065.
33. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F., Aghadavod E., Karamali M., Kashanian M., Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer.* 2017;8(1):58–67. doi: 10.1007/s12672-016-0278-x.
34. Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Kawase T. et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):400–409. doi: 10.1038/ejcn.2010.28.
35. Kumar A., Singh M.P., Kumar R.S., Ratho R.K. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as an Antiviral and Immunomodulator Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in HeLa Cells. *Viral Immunol.* 2018;31(8):589–593. doi: 10.1089/vim.2018.0026.
36. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. VDR agonists down regulate PI3K/Akt/mTOR axis and trigger autophagy in Kaposi's sarcoma cells. *Heliyon.* 2019;5(8):e02367. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02367.
37. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. Antineoplastic effect of 1alpha, 25(OH)2D3 in spheroids from endothelial cells transformed by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein coupled receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;186:122–129. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.10.004.
38. Mostafa A., Jalilvand S., Shoja Z., Nejati A., Shahmohammadi S., Sahraian M.A., Marashi S.M. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309–1313. doi: 10.1002/jmv.24774.
39. Perez-Perez S., Dominguez-Mozo M.I., Garcia-Martinez M.A., Aladro Y., Martinez-Gines M., Garcia-Dominguez J.M. et al. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(12):1446–1453. doi: 10.1111/ene.13749.
40. Teymouri-Rad M., Mozghani S.H., Zarei-Ghobadi M., Sahraian M.A., Nejati A., Amiri M.M. et al. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients. *Gene.* 2019;689:1–10. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.004.
41. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
42. Kim Y., Kim H.S., Park J.S., Kim C.J., Kim W.H. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1959–1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959.
43. Elliott S.E., Parchim N.F., Kellems R.E., Xia Y., Soffici A.R., Daugherty P.S. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol.* 2016;168:64–71. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.002.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; ведущий научный сотрудник, Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1; Scopus ID: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; Scopus ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; e-mail: tiy135@ccas.ru

Фролова Дарья Евгеньевна, ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Лапочкина Нина Павловна, д.м.н., заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Лиманова Ольга Адольфовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med), professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia; Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow State University; bldg. 1, 27, Lomonosovskiy Ave., 119192, Moscow, Russia; Scopus ID: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia; Scopus ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; e-mail: tiy135@ccas.ru

Darya E. Frolova, Assistant of the Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Nina P. Lapochkina, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Oncology of radiation therapy and diagnostics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Olga A. Limanova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, FSBEI HE IvGMA of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: unesco.gromova@gmail.com