

УДК: 612.013.4:616.9-097;612.017

Майлян Э. А.<sup>1</sup>, Резниченко Н. А.<sup>2</sup>, Майлян Д. Э.<sup>1</sup>

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького, 283003, проспект Ильича, 16, Донецк, Донецкая Народная Республика;

<sup>2</sup> Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия.

**Для корреспонденции:** Майлян Эдуард Апетнакович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, E-mail: mea095@yandex.ru

**For correspondence:** Maylyan Edward Apetnakovich, PhD of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, E-mail: mea095@yandex.ru

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Maylyan E.A.**, <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

**Reznichenko N.A.**, <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

**Maylyan D.E.**, <http://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

### РЕЗЮМЕ

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D, подчеркивают ключевую его роль в обеспечении здорового метаболизма костной ткани. Однако, биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли витамина D в организме человека. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о противоопухолевой активности витамина D. Несомненна роль витамина также и в функционировании сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем.

Предпосылкой для изучения регулирующих свойств витамина D на противоинфекционный иммунитет явилось обнаружение в начале 80-х годов прошлого столетия рецепторов витамина D в моноцитах крови и активированных Т- и В-лимфоцитах. С тех пор прошло около 30 лет и согласно современным представлениям не вызывает сомнений то, что витамина D участвует в регуляции пролиферации, созревания, активности моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов.

Подтверждением значимости витамина D в иммунной регуляции являются результаты многочисленных экспериментальных исследований, клинических и эпидемиологических наблюдений, которые демонстрируют связь между низкими уровнями витамина и повышенной восприимчивостью к различным инфекциям, а также активностью инфекционного процесса вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

Предполагаемым основным механизмом противоинфекционного действия VD является его способность индуцировать образование кателицидина и бета-дефензинов, которые вызывают гибель грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также вирусов и грибов. Кроме того, образующийся в макрофагах 1,25(OH)2D может вызывать и паракринные эффекты, воздействуя на функцию моноцитов, Т- и В-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** витамин D; иммунная система; инфекции.

### SUMMARY

#### VITAMIN D ROLE IN ANTI-INFECTIOUS IMMUNITY REGULATION

**E. A. Maylyan<sup>1</sup>, N. A. Reznichenko<sup>2</sup>, D. E. Maylyan<sup>1</sup>**

Results of the numerous researches that were conducted from the moment of vitamin D (VD) discovery emphasized its key role in bone tissue healthy metabolism provision. However, the biological role of VD is not limited only to bone metabolism regulation. The last two decades scientific researches significantly expanded our ideas of VD role in a human body. The accumulated data testify to VD antineoplastic activity. The vitamin role in cardiovascular, endocrine and immune systems functioning is undoubted.

The prerequisite for studying of VD regulating effect on anti-infectious immunity was the VDR detection in blood monocytes and activated T- and B-lymphocytes in the early eighties of last century. According to the modern representations, VD affects monocytes/macrophages, dendritic cells, T- and B-lymphocytes that is shown by the regulation of their proliferation, maturing and activity.

Confirmation of VD significance in immune regulation is result of numerous pilot studies, clinical and epidemiological supervision that show communication between low VD levels and the raised susceptibility to various infections and also activity of viral, bacterial and fungal infection processes.

The assumed main mechanism of VD anti-infectious action is the ability to induce cathelicidin and beta-defensins

formation that cause antibacterial, antiviral and fungicide effect. Besides, formation of 1,25(OH)2D in macrophages can cause also paracrine effects through the influence on monocytes, T- and B-lymphocytes function.

**Keywords: vitamin D; the immune system; infection.**

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D (VD), подчеркивают ключевую его роль в обеспечении здорового метаболизма костной ткани. К настоящему времени мы имеем достаточно четкое и глубокое понимание роли VD в обмене кальция и фосфора, стимуляция абсорбции которых в тонком кишечнике данным витамином опосредованно влияет на процессы костеобразования. Кроме того, вскрыты механизмы непосредственного благоприятного воздействия VD на метаболизм костной ткани через присутствующие в остеобластах и остеокластах рецепторы витамина D (VDR). Также доказано, что остеобласты обладают способностью к автономному производству активной формы VD - 1,25(OH)2D. В связи с важной ролью VD (1,25(OH)2D) в обмене кальция его справедливо именуют кальцитропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения костной патологии, в том числе остеопороза.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека [1]. Установлено, что низкий его уровень ассоциирован с нарушением регуляции ряда белковых факторов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток организма человека. Вследствие этого снижение сывороточных концентраций VD (25(OH)D) увеличивает вероятность злокачественного роста, повышает риск развития таких онкологических заболеваний как рак мочевого пузыря, простаты, молочной железы, шейки матки, толстого кишечника, эндометрия, пищевода, желудка, легких, яичников, поджелудочной железы, почек и др.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важных эффектах VD на функционирование сердечно-сосудистой системы [1]. VD участвует в регуляции функции клеток эндотелия, гладких мышц сосудов и кардиомиоцитов, обладает мощным ингибирующим действием на секрецию ренина. Он подавляет синтез провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), а также по-

вышает образование противовоспалительного цитокина ИЛ-10. В связи с этим низкая концентрация 25(OH)D является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, гипертензия).

Многочисленные исследования подтверждают также роль VD в патогенезе сахарного диабета, метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе [1].

Необходимо отметить, что эффекты VD на различные органы и системы организма человека реализуются как прямым воздействием на клетки различных тканей, так и опосредованно. Конечно же, определенную долю косвенных эффектов VD осуществляет через регуляцию обмена кальция и фосфора. Вместе с тем, необходимо отметить, что участие VD в патогенезе широкого спектра заболеваний человека опосредовано и его влиянием на иммунную систему.

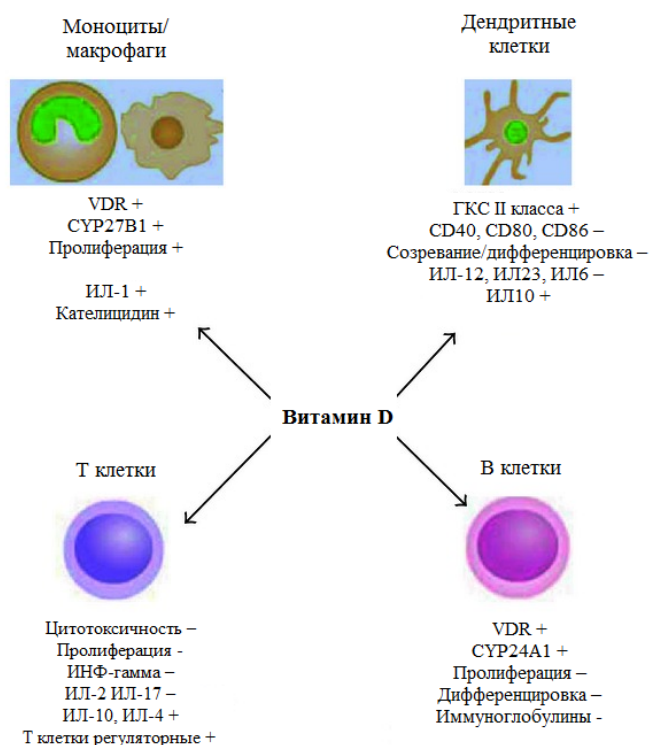
Предпосылкой для изучения регулирующих свойств VD на иммунный ответ явилось обнаружение в начале 80-х годов прошлого столетия VDR в моноцитах крови и активированных Т- и В-лимфоцитах [2]. Кроме того, было показано, что в макрофагах имеется фермент CYP27B1, благодаря которому вышеуказанные клетки обладают способностью к автономному синтезу 1,25(OH)2D из 25(OH)D [3]. Это послужило основанием для изучения роли VD в функционировании иммунной системы человека. В итоге за прошедшие около 30 лет накоплено огромное количество фактов, подтверждающих важное значение VD в регуляции механизмов иммунного ответа. Причем, эффекты VD в отношении иммунной системы многогранны и сложны, а действие его распространяется на механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Согласно современным представлениям VD оказывает влияние на моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, что проявляется регуляцией их пролиферации, созревания, активности, секреции ими различных факторов, в том числе цитокинов (рис.1).

## Ассоциации концентраций витамина D с инфекционной патологией

Подтверждением значимости VD в иммунной регуляции являются результаты многочисленных экспериментальных исследований,

клинических и эпидемиологических наблюдений, которые демонстрируют связь между

низкими уровнями VD и повышенной восприимчивостью к различным инфекциям.



**Рисунок 1.** Основные эффекты витамина D на различные клетки иммунной системы (адаптировано по Scolletta S. и соавт., 2013 [4]).

Примечание: «+» - стимулирующий эффект витамина D, «-» - ингибирующий эффект витамина D.

Ретроспективный анализ показывает, что значение VD в обеспечении противоинфекционного иммунитета было выявлено еще более 150 лет назад. В 1849 году Williams C.J.B. [5] представил результаты благоприятного использования рыбьего жира, который, как мы знаем сейчас, является хорошим источником VD, в лечении больных туберкулезом (ТБ). Пять десятилетий спустя нобелевским лауреатом, основателем современной фототерапии Niels Ryberg Finsen был получен эффект в терапии кожных форм ТБ ультрафиолетовыми лучами [6]. В то время считалось, что данное благоприятное действие ультрафиолетового излучения было вызвано непосредственным его бактерицидным действием на туберкулезную палочку. Данное ошибочное мнение было пересмотрено после открытия VD и изучения его метаболизма. Стало ясно, что действующим началом в лечении туберкулезного процесса является VD, который образуется при воздействии ультрафиолета на кожные покровы. В последующем важная роль VD в противотуберкулезном иммунитете нашла подтверждение в

многочисленных исследованиях *in vitro*, эпидемиологических и клинических наблюдениях [7].

Lan Ho-Pham и соавт. [8] провели обследование 166 больных ТБ и 219 здоровых лиц. Сравнительная оценка VD статуса у представителей 2-х групп показала, что больные ТБ мужчины значительно чаще имели показатели 25(OH)D в пределах до 30 нг/мл, чем здоровые представители мужского пола аналогичного возраста (35,4% против 19,5%,  $P=0,01$ ). Сниженные показатели 25(OH)D у больных ТБ выявили также Arnedo-Pena A. и соавт. ( $20,7 \pm 11,9$  против  $27,2 \pm 11,4$  нг/мл в контрольной группе;  $P=0,028$ ) [9]. Кроме того, они установили, что увеличение сывороточных концентраций VD на 1 нг/мл приводит к снижению заболеваемости ТБ на 6% ( $P=0,015$ ). Wei-Wei Gao и соавт. [10] выявили существенное ( $P<0,05$ ) снижение сывороточных концентраций ( $M \pm \sigma$ )  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у пациентов с легочным туберкулезом ( $n=74$ ;  $365,9 \pm 235,7$  мкг/л), по сравнению с группой здоровых лиц ( $n=153$ ;  $464,3 \pm 335,6$  мкг/л).

Robert Greenstein и соавт. [11], изучая рост микобактерий туберкулеза в культурах под

влиянием различных иммуномодуляторов, иммунодепрессантов, факторов роста и отдельных витаминов, показали, что VD обладает существенным ингибирующим воздействием на бактериальные показатели. Saurabh Mehta и соавт. [12] выполнив обследование 887 больных легочным туберкулезом продемонстрировали, что уровни 25(OH)D ниже 75 нмоль/л ассоциируются с увеличением на 66% риска рецидива заболевания после проведенного лечения (показатель отношения шансов OR=1,66; 95% доверительный интервал ДИ 1,04-2,64; P=0,03).

Огромное количество научных исследований свидетельствует об ассоциации уровней VD с частотой и тяжестью течения не только туберкулеза, но и других инфекционных заболеваний вирусной, бактериальной и грибковой этиологии. Кроме того, показано, что активность инфекционного процесса, количество осложнений обратно коррелирует с уровнем VD. При этом от сывороточных концентраций VD зависит и эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Так, Ginde A.A. и соавт. [13], проведя статистический анализ результатов обследования 18883 жителей США в возрасте 12 лет и старше, установили повышенную заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей в подгруппе участников, имеющих сывороточные значения 25(OH)D менее 10 нг/мл (P<0,001). Причем, обратная корреляция между уровнями 25(OH)D и показателями заболеваемости не зависела от таких факторов как сезон года, масса тела, стаж курения. Вместе с тем, выявленная ассоциация была более сильной при наличии у обследованных бронхиальной астмы или хронического обструктивного заболевания легких.

Аналогичные результаты получили Sabetta J.R. и соавт. [14], которые обследовав 198 взрослых женщин и мужчин, продемонстрировали, что концентрация в сыворотке 25(OH)D  $\geq 38$  нг/мл обуславливает двукратное уменьшение (P<0,0001) риска развития острых вирусных инфекций дыхательных путей. Убедительную обратную связь между уровнями 25(OH)D и заболеваемостью пневмонией получили Quraishi S.A. и соавт. [15], проведя анализ результатов обследования 16975 участников эксперимента. А Tran B. и соавт. [16] показали, что прием препаратов VD приводит к значительному сокращению использования антибиотиков в группе лиц старше 70 лет.

Интересные данные представили Magnus M.C. и соавт. [17], обнаружив, что частота инфекций нижних дыхательных путей у детей первых 3-х лет жизни (n=1248) имеет обратную зависимость даже от уровня 25(OH)D у мам в

период беременности. Хотя, ради справедливости, необходимо отметить, что недостаточность VD во время беременности может способствовать не только снижению иммунного ответа на инфекционные агенты у детей, но и обуславливать низкие показатели развития у них легочной ткани, снижение функциональных характеристик легких, что также повышает риск развития инфекций органов дыхания [18].

Следует указать, что VD-статус определяет некоторые особенности вирусных поражений печени, эффективности их лечения. Так, низкие уровни в сыворотке крови 25(OH)D связаны с высокой репликативной активностью вируса гепатита В (HBV) у пациентов с хронической инфекцией печени [19]. Высокий уровень сывороточного 25(OH)D или прием препаратов VD существенно увеличивают показатели стойкого вирусологического эффекта на проводимую специфическую терапию хронического вирусного гепатита С - HCV [20].

Недостаточность VD сочетается с более быстрым прогрессированием заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц. С одной стороны, это можно объяснить обратной ассоциацией уровня VD с риском развития и тяжестью течения туберкулеза и других инфекционных поражений, сердечно-сосудистых расстройств, онкологической патологии и т.д. С другой стороны, VD опосредованно через участие в механизмах врожденного и адаптивного иммунитета обладает способностью ингибировать репликацию ВИЧ [21].

#### **Механизмы противоинфекционной активности витамина D**

Предполагаемым основным механизмом противоинфекционного действия VD является его способность индуцировать образование в макрофагах, нейтрофилах и эпителиальных клетках кателицидина и бета-дефензинов, которые вызывают гибель микроорганизмов в аутофагосомах, проявляя активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, а также вирусов и грибов [22].

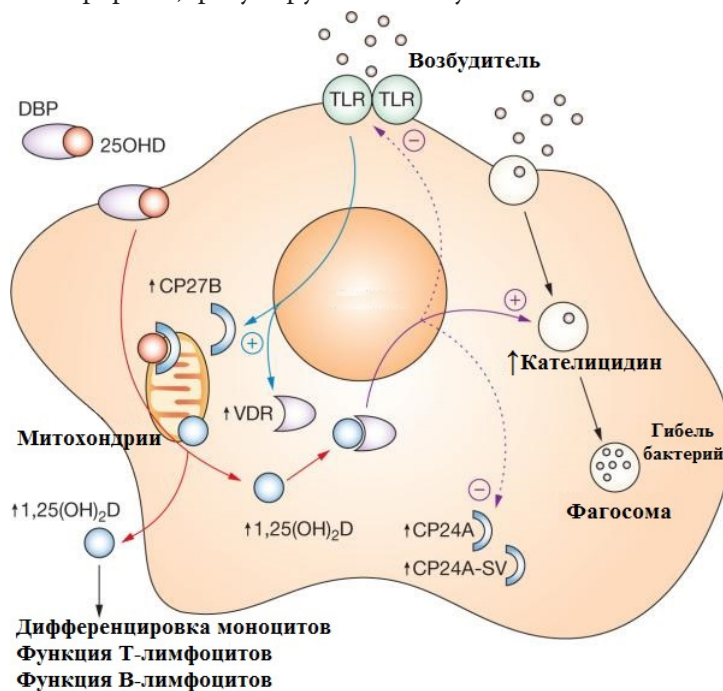
Кателицидин (hCAP18/LL37) является пептидом с молекулярной массой 4490 Д, состоящим из 37 аминокислот, и относится к важным гуморальным факторам врожденного иммунитета. Главным образом пептид образуется и концентрируется в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Белок hCAP18/LL-37 экспрессируется в различных популяциях лимфоцитов и моноцитов. Экспрессия кателицидина обнаружена также и в других тканях организма человека, которые постоянно подвергаются воздействию инфекционных агентов. К ним относят кожу, слизистые дыхательных путей, рта,

пищевода, кишечника, мочеполовой системы. Образуюсь в кератиноцитах и эпителиальных клетках, кателицидин в последующем секретируется в слюну, пот, сперму и циркулирует в высоких концентрациях в плазме крови [23].

Локализация и функции кателицидина предопределяет его физиологическую роль. В первую очередь, кателицидин обеспечивает местную противобактериальную защиту слизистых и кожных покровов. Кроме того, hCAP18/LL37 является важным фактором реэпителизации ран. Исследованиями *in vivo* и *in vitro* показана также ангиогенная активность этого пептида. Наряду с вышеизложенным, hCAP18/LL37 функционирует в качестве хемотаксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток и тем самым участвует в реализации иммунного ответа.

Важно отметить, что транскрипция гена антимикробного пептида кателицидина (CAMP, cathelicidin antimicrobial peptide) регулирует-

ся биологически активной формой витамина D, а именно 1,25(OH)<sub>2</sub>D, а также его рецептором VDR [23]. Схематическое изображение участия VD в регуляции транскрипции гена CAMP, в стимуляции синтеза кателицидина в моноцитах/макрофагах представлено на рисунке 2. Взаимодействие инфекционных агентов (в том числе возбудителей туберкулеза) с макрофагом через Toll-like рецепторы приводит к индукции транскрипции в клетке митохондриального фермента 1α-гидроксилазы (CYP27B1) и VDR. Вследствие этого в реакции, катализируемой вышеуказанным ферментом, происходит усиление внутриклеточного синтеза из 25-гидроксивитамина D активной гормональной формы VD - 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Последний в комплексе с VDR на генном уровне повышает экспрессию молекул кателицидина, которые затем транспортируются в фагосомы, где реализуют свои антибактериальные свойства.



**Рисунок 2.** Схематическое изображение участия витамина D в стимуляции синтеза кателицидина в макрофагах (адаптировано по Adams J.S., Hewison M., 2008 [24]).

**Примечание:** DBP - витамин-D-связывающий белок, TLR - Толл-подобный рецептор (Toll-like receptor), CP27B - фермент 1α-гидроксилаза, CP24A – фермент 24-гидроксилаза.

Кроме того, образующийся в макрофагах 1,25(OH)<sub>2</sub>D может вызывать и паракринные эффекты, воздействуя на функцию моноцитов, Т- и В-лимфоцитов. Участие 1,25(OH)<sub>2</sub>D в регуляции натуральных Т киллеров и Т цитотоксических лимфоцитов через присутствующие в них VDR способствует обеспечению нормального цитокинового баланса, что очень важно для предупреждения аутоим-

мунных расстройств и увеличения устойчивости к возбудителям инфекционных заболеваний [25]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D является мощным модулятором фенотипа Т-хелперов (Th). Он ингибирует Th-1, которые ответственны за клеточный иммунный ответ, и, наоборот, увеличивает активность Th-2, обеспечивающих гуморальную иммунную реакцию. Известно, что оптимальный баланс между Th-1 и Th-2,

в том числе поддерживаемый VD, определяет эффективную противoinфекционную защиту.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени получено достаточно большое количество доказательств участия VD в регуляции иммунной системы. Огромное количество исследований подтверждает и позитивную роль VD в обеспечении противoinфекционного иммунитета. Полученные результаты эпидемиологических и клиничко-лабораторных исследований свидетельствуют о необходимости более пристального внимания к проблеме недостаточности и дефицита VD при инфекционной патологии.

VD уже сейчас рассматривается ведущими учеными в качестве потенциально нового терапевтического средства для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Методы повышения VD статуса пациента могут стать важными компонентами лечебно-профилактических мероприятий при туберкулезе, ВИЧ инфекции, хронических вирусных гепатитах, вирусных, бактериальных и грибковых поражений дыхательных путей, мочеполовой системы и т.д. Следует отметить, что наличие недорогих, эффективных и безопасных средств для коррекции недостаточности VD должно способствовать более широкому и обоснованному их назначению в повседневной клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D. Боль. Суставы. По-звоночник. 2014; 1-2: 19-25.
2. Provvadini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science*. 1983; 221 (4616): 1181-1183.
3. Adams J.S., Sharma O.P., Gacad M.A., Singer F.R. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 1983; 5: 1856-1860.
4. Scolletta S., Colletti M., Di Luigi L., Crescioli C. Vitamin D receptor agonists target CXCL10: new therapeutic tools for resolution of inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 876319. doi: 10.1155/2013/876319.  
Available at: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/876319/> Accessed March 24, 2013
5. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London Journal of Medicine*. 1849; 1: 1-18.
6. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013; 12 (1): 16-21. doi: 10.1039/c2pp25120e.
7. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113-119. doi: 10.1093/ije/dym247.
8. Ho-Pham L.T., Nguyen N.D., Nguyen T.T., Nguyen D.H., Bui P.K., Nguyen V.N., Nguyen T.V. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 306. doi: 10.1186/1471-2334-10-306.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978214/> Accessed October 25, 2010
9. Arnedo-Pena A., Juan-Cerdán J.V., Romeu-García M.A., García-Ferrer D., Holguín-Gómez R., Iborra-Millet J., Pardo-Serrano F. Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143 (8): 1731-1741. doi: 10.1017/S0950268814002386.
10. Gao W.W., Wang Y., Zhang X.R., Yin C.Y., Hu C.M., Tian M., Wang H.W., Zhang X. Levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> with the clinical features of TB. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (6): 760-764. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.12.
11. Greenstein R.J., Su L., Shahidi A., Brown W.D., Clifford A., Brown S.T. Unanticipated Mycobacterium tuberculosis complex culture inhibition by immune modulators, immune suppressants, a growth enhancer, and vitamins A and D: clinical implications. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 26: 37-43. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.026.
12. Mehta S., Mugusi F.M., Bosch R.J., Aboud S., Urassa W., Villamor E., Fawzi W.W. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3 (11): e003703. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003703.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840339/> Accessed November 16, 2013
13. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384-390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
14. Sabetta J.R., DePettillo 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.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885414/> Accessed June 14, 2010
15. Quraishi S.A., Bittner E.A., Christopher K.B., Camargo C.A.Jr. Vitamin D status and community-acquired pneumonia: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81120. doi: 10.1371/journal.pone.0081120.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3829945/> Accessed November 15, 2013

16. Tran B., Armstrong B.K., Ebeling P.R., English D.R., Kimlin M.G., van der Pols J.C., Venn A., GebSKI V., Whiteman D.C., Webb P.M., Neale R.E. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (1): 156-161. doi: 10.3945/ajcn.113.063271.
17. Magnus M.C., Stene L.C., Håberg S.E., Nafstad P., Stigum H., London S.J., Nystad W. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2013; 27 (6): 532-541. doi: 10.1111/ppe.12080.
18. Zosky G.R., Berry L.J., Elliot J.G., James A.L., Gorman S., Hart P.H. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (10): 1336-1343. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC.
19. Farnik H., Bojunga J., Berger A., Allwinn R., Waidmann O., Kronenberger B., Keppler O.T., Zeuzem S., Sarrazin C., Lange C.M. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology.* 2013; 58 (4): 1270-1276. doi: 10.1002/hep.26488.
20. 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.
21. Griffin A.T., Arnold F.W. Review of metabolic, immunologic, and virologic consequences of suboptimal vitamin D levels in HIV infection. *AIDS Patient Care STDS.* 2012; 26 (9): 516-525. doi: 10.1089/apc.2012.0145.
22. Kamen D.K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010; 88 (5): 441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
23. Dixon B.M., Barker T., McKinnon T., Cuomo J., Frei B., Borregaard N., Gombart A.F. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 575. doi: 10.1186/1756-0500-5-575.
- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532295/> Accessed October 24, 2012
24. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4(2): 80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716.
25. Dini C., Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2012; 48 (3): 319-327.
3. Adams J.S., Sharma O.P., Gacad M.A., Singer F.R. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 1983; 5: 1856-1860.
4. Scolletta S., Colletti M., Di Luigi L., Crescioli C. Vitamin D receptor agonists target CXCL10: new therapeutic tools for resolution of inflammation. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 876319. doi: 10.1155/2013/876319.
- Available at: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/876319/> Accessed March 24, 2013
5. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London Journal of Medicine.* 1849; 1: 1-18.
6. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013; 12 (1): 16-21. doi: 10.1039/c2pp25120e.
7. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113-119. doi: 10.1093/ije/dym247.
8. Ho-Pham L.T., Nguyen N.D., Nguyen T.T., Nguyen D.H., Bui P.K., Nguyen V.N., Nguyen T.V. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 306. doi: 10.1186/1471-2334-10-306.
- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978214/> Accessed October 25, 2010
9. Arnedo-Pena A., Juan-Cerdán J.V., Romeu-García M.A., García-Ferrer D., Holguín-Gómez R., Iborra-Millet J., Pardo-Serrano F. Vitamin D status and incidence of tuberculosis infection conversion in contacts of pulmonary tuberculosis patients: a prospective cohort study. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143 (8): 1731-1741. doi: 10.1017/S0950268814002386.
10. Gao W.W., Wang Y., Zhang X.R., Yin C.Y., Hu C.M., Tian M., Wang H.W., Zhang X. Levels of 1,25(OH)2D3 for patients with pulmonary tuberculosis and correlations of 1,25(OH)2D3 with the clinical features of TB. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (6): 760-764. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.12.
11. Greenstein R.J., Su L., Shahidi A., Brown W.D., Clifford A., Brown S.T. Unanticipated Mycobacterium tuberculosis complex culture inhibition by immune modulators, immune suppressants, a growth enhancer, and vitamins A and D: clinical implications. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 26: 37-43. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.026.
12. Mehta S., Mugusi F.M., Bosch R.J., Aboud S., Urassa W., Villamor E., Fawzi W.W. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3 (11): e003703. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840339/> Accessed November 16, 2013
13. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health

## REFERENCES

1. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Extraskeletal effects of vitamin D. *Bol' Sustavy. Pozvonochnyk.* 2014; 1-2: 19-25. (In Russ)
2. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983; 221 (4616): 1181-1183.

- and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384-390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
14. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885414/> Accessed June 14, 2010
15. Quraishi S.A., Bittner E.A., Christopher K.B., Camargo C.A.Jr. Vitamin D status and community-acquired pneumonia: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e81120. doi: 10.1371/journal.pone.0081120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3829945/> Accessed November 15, 2013
16. Tran B., Armstrong B.K., Ebeling P.R., English D.R., Kimlin M.G., van der Pols J.C., Venn A., GebSKI V., Whiteman D.C., Webb P.M., Neale R.E. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (1): 156-161. doi: 10.3945/ajcn.113.063271.
17. Magnus M.C., Stene L.C., Håberg S.E., Nafstad P., Stigum H., London S.J., Nystad W. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2013; 27 (6): 532-541. doi: 10.1111/ppe.12080.
18. Zosky G.R., Berry L.J., Elliot J.G., James A.L., Gorman S., Hart P.H. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (10): 1336-1343. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC.
19. Farnik H., Bojunga J., Berger A., Allwinn R., Waidmann O., Kronenberger B., Keppler O.T., Zeuzem S., Sarrazin C., Lange C.M. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. *Hepatology.* 2013; 58 (4): 1270-1276. doi: 10.1002/hep.26488.
20. 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.
21. Griffin A.T., Arnold F.W. Review of metabolic, immunologic, and virologic consequences of suboptimal vitamin D levels in HIV infection. *AIDS Patient Care STDS.* 2012; 26 (9): 516-525. doi: 10.1089/apc.2012.0145.
22. Kamen D.K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2010; 88 (5): 441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
23. Dixon B.M., Barker T., McKinnon T., Cuomo J., Frei B., Borregaard N., Gombart A.F. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 575. doi: 10.1186/1756-0500-5-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532295/> Accessed October 24, 2012
24. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4(2): 80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716.
25. Dini C., Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2012; 48 (3): 319-327.