

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ВИТАМИНА D НА ИММУНИТЕТ И РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Костромин А.В.¹, Панова Л.Д.¹, Малиевский В.А.¹, Кривкина Н.Н.², Ярукова Е.В.², Акульшина А.Н.², Шамсутдинова А.Э.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа, e-mail: artoem_k@mail.ru;

²Госпиталь «Мать и дитя» Уфа

В данном литературном обзоре представлены результаты научных изысканий взаимосвязи уровня 25-гидроксикальцеферола (25-ОН витамина D) с частотой и тяжестью респираторных заболеваний преимущественно в детском возрасте. Многочисленные исследования, проведенные в клиниках различных стран, подтверждают некальциемические эффекты витамина D, в том числе его влияние на иммунитет, что наблюдается клинически. В свете последних лет стало появляться все больше доказательств, связанных с влиянием витамина D на врожденный иммунитет благодаря его участию в индукции экспрессии антимикробных пептидов. Этот физиологический механизм и объясняет его эффект в регрессии частоты и тяжести респираторных заболеваний и также широкого спектра другой соматической патологии. Положительное влияние достаточной обеспеченности витамина D отмечалось и при исследовании динамики развития таких соматических заболеваний, как бронхиальная астма и туберкулез. Есть немало данных, в которых отмечается снижение рисков развития бронхиальной астмы и тяжести течения данной патологии, а также усиление иммунного ответа при лечении туберкулеза на фоне поддержания достаточного уровня 25-ОН витамина D в крови пациентов. Имеющиеся к настоящему времени данные о роли витамина D в противои инфекционном иммунитете открывают перспективы персонализированного профилактического его назначения.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксикальцеферол, иммунитет, антимикробные пептиды, респираторные инфекции.

MODERN DATA ABOUT THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON IMMUNITY AND ITS ROLE IN PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

Kostromin A.V.¹, Panova L.D.¹, Malievskiy V.A.¹, Kryvkina N.N.², Yarukova E.V.², Akulshina A.N.², Shamsutdinova A.E.²

¹FGBOU VO "Bashkir State Medical University Ministry of Health of Russia", Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru;

²Hospital "Mother and Child", Ufa

This literature review presents the results of the scientific researches about the relationship between 25-hydroxycalciferol level (25-OH vitamin D) and the frequency and severity of respiratory diseases, especially in childhood. Many studies, conducted in clinics of different countries, confirm its non-calcemic effects of vitamin D, including influence on the immunity, it observes clinically. There are a lot of proofs connected with an influence of vitamin D on congenital immunity through its participation in the induction of antimicrobial peptides expression. This physiological mechanism explains its effect in the frequency and severity regression of the upper respiratory tract diseases and also a wide spectrum of some of the other somatic pathologies. The positive influence of the sufficient of vitamin D noted during the research of evolution of such somatic diseases as bronchial asthma and tuberculosis. There are a lot of data, what mark risks reduction of bronchial asthma and this pathology severity, and enhance the immune response in the treatment of tuberculosis when the level of vitamin D in the blood of patients is sufficient. These data about the antimicrobial role of vitamin D in congenital immunity, that we have currently, open the prospects to assign it preventively and personally.

Keywords: vitamin D, 25-hydroxycalciferol, immunity, antimicrobial peptides, respiratory infections.

Установлено, что, кроме регуляции фосфорно-кальциевого обмена, витамин D необходим для осуществления множества различных физиологических процессов в организме человека. В последние годы активно изучается влияние витамина D на иммунитет

и воспаление [1-3].

Как известно, витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, существуя в двух видах: эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3). Оба витамина незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма, однако трансформация эргокальциферола в активные формы витамина D происходит медленнее [4]. Оба вида естественным образом присутствуют лишь в очень ограниченном количестве, где витамин D2 содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения (злаки, хлеб, грибы), а витамин D3 – в рыбе, икре, печени, сливочном масле, яичном желтке. Для формирования активной формы исходная форма витамина D, получаемая с пищей и образующаяся в коже под действием ультрафиолетового излучения, проходит два этапа гидроксирования. Первый этап проходит в печени с образованием 25-гидроксихолекальциферола, а второй этап уже протекает преимущественно в почках с образованием своей конечной, гормонально активной формы – кальцитриола [1,25-дигидроксивитамин D – 1,25(OH)2D] или альтернативного метаболита 24,25(OH)2D [4,5]. В последующем активная форма витамина D вовлекается в фосфо-кальциевый обмен и активно участвует в минерализации костей. Однако, исходя из данных современных научных исследований, на этом роль витамина D не ограничивается.

Все больше патофизиологических данных о том, что достаточный уровень 25-гидроксикальциферола (25-OH витамина D) необходим для защиты от респираторных вирусных заболеваний, в том числе от тяжелых РС-вирусных инфекций. По данным Bahn I. et al. (2011), активация NСAP-18, которая имеет решающее значение для иммунного ответа на респираторные вирусы, требует минимального уровня 25-OH витамина D в 32 нг / мл [6].

В одной из статей указывалась роль достаточного поддержания уровня 25-OH витамина D в сыворотке крови для формирования как врождённого, так и приобретенного иммунитета у новорожденных и адекватного иммунного ответа [7]. Большой интерес представляет исследование, показывающее, что уровень 25-OH витамина D у новорожденных напрямую коррелируется с материнским уровнем во время беременности и что добавление женщинам во время беременности более высокой дозы витамина D может привести к снижению уровня астмы в детстве [8].

В клинической практике увеличение частоты случаев острых респираторных заболеваний наблюдается как у новорожденных, так и у детей старшего возраста с недостаточным уровнем витамина D [7-9]. Некоторые исследования, проведенные в США, показывают, что новорождённые с более низким уровнем сывороточного витамина D более сильно подвержены случаям острых назофарингитов [7], инфекциям нижних дыхательных путей и РС-ассоциированным бронхолитов [10-12]. Другое исследование, проведенное в

Норвегии, выявило снижение риска инфекций нижних дыхательных путей в течение первых 3 лет жизни у тех детей, матери которых во 2-м триместре беременности имели более высокий уровень в сыворотке крови 25-гидроксиколекальциферола [13].

Fairchok M. et al. (2017) в научной работе также приводит данные о связи между низким уровнем 25-ОН витамина D в сыворотке крови и частотой респираторных заболеваний [1]. В исследовании приняли участие 90 пациентов с острой респираторной инфекцией (ОРИ), основным возбудителем которой был РС-вирус. В 66% случаев уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови наблюдаемых был ниже 30 мг/мл (основная группа). Длительность госпитализации и использования дополнительной оксигенации были достоверно выше в основной группе по сравнению с больными контрольной группы с нормальным уровнем 25-ОН витамина D в сыворотке крови. Авторы также доказали факт связи дефицита 25-гидроксикальциферола и преимущественно грудного вскармливания новорожденных [1]. Проспективное исследование 743 канадских детей в возрасте от 3 до 15 лет также выявило корреляцию между более низким уровнем витамина D в сыворотке крови (25-ОН) и показателями лабораторно подтвержденной вирусной инфекции дыхательных путей [14].

Меньше работ посвящено изучению взаимосвязи уровня 25-ОН-витамина D с тяжестью заболевания ОРИ. Gombart A.F., Vorregaard N., Koeffler H.P. (2005) оценивали состояние детей младше 2 лет с клиникой острой респираторной вирусной инфекции, подтвержденной выделением вирусов из мазков со слизистых носа, по таким критериям, как гиперемия зева, температура, кашель, одышка, потребность в интенсивной терапии. Было отмечено, что частота внутривенной инфузии, реанимационных мероприятий, искусственной вентиляции легких и применение антибиотикотерапии была значительно выше в группе детей с выявленным дефицитом витамина D (ниже 30 мг/мл) по сравнению с детьми с достаточным содержанием 25-ОН-витамина D в сыворотке крови. Среди тех, кто получал дополнительный кислород, дети с дефицитным состоянием витамина D требовали более высокого уровня кислородной поддержки по сравнению с детьми с достаточным уровнем витамина D. Среди пациентов с дефицитом витамина D достоверно чаще регистрировались дети, находящиеся на грудном вскармливании и РС-вирусной инфекцией. Таким образом было определено, что дети с уровнем витамина D менее 30 мг/мл подвержены более тяжелым вирусным респираторным инфекциям по сравнению с детьми, имеющими достаточный уровень витамина D [2].

Еще одно проспективное исследование 28 японских детей, госпитализированных с инфекциями нижних дыхательных путей, действительно показало значительную корреляцию между недостаточным содержанием витамина D и использованием дополнительного

кислорода и искусственной вентиляции легких [15]. Исследование 300 немецких взрослых с внебольничной пневмонией показало, что более тяжелое течение болезни было связано с низким уровнем 25-ОН витамина D в крови [16]. В отличие от этого, в большом исследовании, проведенном в Норвегии, не было обнаружено взаимосвязи между уровнем 25-ОН витамина D и продолжительностью ОРИ у пожилых пациентов [17].

Таким образом, по литературным данным, дефицит витамина D предположительно является фактором риска в возникновении ОРИ и их тяжести. Это обосновывается широкой распространенностью экспрессии рецепторов витамина D среди клеток врожденной и приобретенной иммунной системы, включающих дендритные клетки и макрофаги. При стимуляции эти клетки продуцируют человеческий белок кателицидин (HCAP-18), который усиливает спектр антимикробного поражения фагоцитов и активирует анафилактические факторы, управляющие нейтрофильной и моноцитной миграцией в область инфекции [2]. Также в рамках иммунного ответа витамин D подавляет продукцию потенциально повреждающих провоспалительных цитокинов и хемокинов, включающих IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α [3].

Убедительные доказательства влияния витамина D на снижение риска заболевания вирусной респираторной инфекцией получены при проспективных исследованиях профилактического назначения витамином D [18-20]. Grant C.C. et al. (2015) продемонстрировали снижение числа оказаний первой медицинской помощи по поводу ОРИ среди новорожденных Новой Зеландии, получающих профилактически высокие дозы витамина D, и чьи матери также получали витамин D во время беременности [18]. Goodall E.C. et al. (2014) также обнаружили снижение лабораторно уточненных вирусных инфекций верхних дыхательных путей и вирусной нагрузки у канадских взрослых, получающих витамин D₃ [19]. В другом исследовании убедительно продемонстрировано снижение заболеваемости у шведских взрослых пациентов с частыми респираторными инфекциями, получавших профилактику витамином D₃ [19]. Помимо этого, имеются данные о связи дефицита витамина D с развитием заболеваний, ассоциированных с вирусом гриппа типа А. Доказано, что дети, получающие добавки витамина D, имеют в 2 раза меньший риск заболеть гриппом по сравнению с детьми, не получающими препараты витамина D – 10 и 19% соответственно ($p=0,04$). [21]. Однако два других исследования не показали какого-либо влияния на показатель ОРИ профилактического назначения витамина D₃ среди взрослых в США в возрасте 45-75 лет [22]. Возможно, это было связано с недостаточной профилактической дозой или первоначально низким уровнем 25-ОН-витамина D в крови.

Проведенное в США исследование, включающее клинико-anamнестическое и лабораторно-инструментальное обследование более 18 000 пациентов, продемонстрировало

выраженную обратно пропорциональную зависимость частоты острых респираторных заболеваний от концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Было отмечено, что эта ассоциация может быть сильнее у больных с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма и хроническая обструктивная болезнь легких [23]. Также в недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, продемонстрирована роль витамина D в предотвращении приступов вирусиндуцированной бронхиальной астмы (БА) у детей школьного возраста. Результаты исследования показывают обратную связь между частотой обострения, степенью тяжести приступа БА, дозой ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и уровнем 25(OH)D сыворотки крови [24]. В исследовании, проведенном R.N. Kalmazri и соавт., помимо высокой положительной корреляции между обеспеченностью витамином D и результатами спирометрии у детей с БА, выявлено снижение общего IgE на фоне повышения уровня кальцидиола сыворотки [25].

В России также были проведены исследования в отношении обеспеченности детей раннего возраста витамином D и частотой ОРВИ. Зюзева А.Н. в своей работе подтвердила, что высокая частота встречаемости витамин D-дефицитного состояния наблюдается главным образом в возрасте третьего года жизни. Так, кратность ОРВИ в группе детей с низкой обеспеченностью была в 5 и более раз чаще, чем у детей с достаточным уровнем содержания витамина D [26]. Это можно объяснить ранней отменой профилактического приема витамина D в первый год жизни ребенка. Среди других факторов нельзя не отметить инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности, преэклампсию, отсутствие D-витаминной профилактики рахита и период грудного вскармливания до введения прикорма.

Существует множество научных данных, свидетельствующих о связи между уровнем обеспеченности организма витамином D и синтезом антимикробных пептидов, в частности дефензинов и кателицидина. Так, в работе Захаровой И.Н. приводятся результаты, свидетельствующие о прямом влиянии оптимального уровня витамина D на продукцию β -дефензинов, а именно HBD-1-3, что и определяет в клинической практике снижение ряда заболеваний [27]. Наиболее очевидным механизмом, осуществляющим тесную взаимосвязь между обеспеченностью витамином D, частотой и степенью тяжести обострений хронических заболеваний легких, является способность витамина D индуцировать экспрессию антимикробных пептидов (HBD-2 и LL 37) [27]. Основное научное обоснование данного явления сводится к тому, что в промоторной части генов, кодирующих синтез дефензинов и кателицидина (DEF4A и CAMP соответственно), имеются рецепторы витамина D. Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов DEF4A и CAMP и обуславливает индукцию синтеза HBD-2 и кателицидина (LL-37) [28].

Существуют множества фундаментальных исследований, посвящённых

антимикробной функции витамина D, в которых также отмечается, что снижение уровня 25(OH)D способствует нарушению иммунитета и стимуляции избыточного воспаления, что обуславливает повышенный риск развития у детей бронхиальной астмы, обструктивного бронхита, аллергического ринита [29]. В исследуемых подгруппах разных стран Америки, Европы и Азии была определена значительная взаимосвязь развития бронхиальной астмы, ее тяжести и уровня недостаточности витамина D [30]. При исследовании детей, страдающих аллергическим ринитом, было также отмечено, что уровень витамина D в данной группе ниже, чем в контроле (-7,6, 95% ДИ -13,1 ... -2,2) [31]. Такое влияние обеспеченности 25(OH)D у детей на риск развития перечисленных заболеваний связано не только с текущим значением витамина D ребенка, но и с внутриутробной его обеспеченностью.

Был проведен метаанализ 15 проспективных исследований, в которых подтверждается взаимосвязь между уровнем витамина D в крови матери и риском развития БА у детей старше 3 лет. Относительный риск БА при сравнении наивысшего и самого низкого квартиля уровней 25(OH)D в крови матери составил 0,87 (95% ДИ 0,75–1,02). Анализ дозозависимых эффектов указал на U-образную связь между уровнями материнской 25(OH)D и риском БА у детей с наименьшим риском БА при уровнях 25(OH)D порядка 70 нмоль/л ($p = 0,02$) [32]. В нескольких исследованиях было также установлено, что существует обратная зависимость между повышением уровня 25(OH)D и риском развития как бронхиальной астмы, так и обструктивного бронхита. При сравнении квартилей пациентов с наивысшим и с наименьшим уровнями 25(OH)D были получены данные, отражающие снижение относительного риска развития бронхиальной астмы на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00, $P = 0,054$), а обструктивного бронхита – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ, 0,58...1,03, тренд – $P = 0,063$) [33].

При исследовании некальциемических свойств витамина D были получены интересные данные также о взаимосвязи между обеспеченностью 25(OH)D и риском развития туберкулеза. В ходе научных изысканий стала очевидна роль его активного метаболита в усилении иммунного ответа на микобактерии. Кальцитриол в дозах $10^{-9} \dots 10^{-7}$ моль/л существенно ограничивал внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах человека, в то время как γ -интерферон, колониестимулирующий фактор-1, интерлейкины-1, -3, -6 и вовсе утрачивали антимикобактериальный эффект без витамина D [34-35]. Основной молекулярно-физиологический механизм воздействия витамина D на противотуберкулезный иммунитет также обусловлен его влиянием на процессы иммунного воспаления и синтеза антимикробных пептидов, что находится в прямой зависимости с уровнем обеспеченности 1,25-дигидроксивитамина D. Его антиинфекционный эффект был подтвержден и в

многоцентровом всероссийском исследовании «РОДНИЧОК», где было отмечено, что низкие уровни гидроксивитамина D в плазме крови достоверно чаще встречаются у часто и длительно болеющих детей.

Также немаловажные факты были получены в результате исследования беременных женщин и исходов их беременностей. В одном из проведенных метаанализов результаты 10 наблюдательных исследований показали, что дефицит витамина D у матерей был связан с повышенным риском возникновения преждевременных родов. Распространенность дефицита витамина D была высокой среди беременных женщин, хотя она может варьироваться в зависимости от широты, этнической принадлежности, добавки витамина D, индекса массы тела, времени года и порогового значения, используемого для определения дефицита витамина D. Вероятнее всего, такая взаимосвязь дефицита витамина D и риска возникновения преждевременных родов у беременных связана с несколькими факторами: с одной стороны, витамин D играет важную роль в поддержании нормальных уровней кальция и фосфора в сыворотке крови, улучшая всасывание кальция из кишечника и способствуя мобилизации кальция и других минералов из скелета; с другой стороны, витамин D играет иммуномодулирующую роль в стимулировании антимикробной активности и обеспечении возможности имплантации. Преждевременные роды - это гетерогенный синдром, чаще всего вызываемый инфекцией и воспалением. Витамин D, действуя как иммуномодулятор, может снизить вероятность преждевременных родов, подавляя воспаление и регулируя иммунную функцию [35].

Исследования показали, что витамин D может регулировать как приобретенные, так и врожденные иммунные реакции на границе плода и матери [36]. Витамин D может функционировать в качестве внутрикринного регулятора CAMP в трофобластах, обеспечивая новый механизм активации врожденных иммунных реакций в плаценте [37]. Известно, что 1,25-дигидроксивитамин D уменьшает бактериальные инфекции, индуцируя кателицидин во многих тканях, включая клетки матери и плода плаценты. Также было показано, что дефицит витамина D тесно связан с бактериальным вагинозом (БВ) во время беременности. Адекватный статус витамина D во время беременности может снизить риск преждевременных родов из-за уменьшения колонизации плаценты бактериальными видами вагиноза. Лю и соавт. [38] сообщили, что toll-подобный рецептор запускает опосредованный витамином D антимикробный ответ человека. Достаточное количество витамина D может повышать уровень рецептора витамина D для производства антимикробных пептидов через путь, подобный толлин-рецепторам, тогда как дефицит витамина D может повышать восприимчивость к инфекции, нарушая таким же образом индукцию антимикробных пептидов.

Таким образом, появляется все больше убедительных доказательств в отношении более широкой функции витамина D в организме, связанной не только с его кальциемическим эффектом, но и с участием в регуляции врожденного иммунитета, обусловленным изменением экспрессии генов, кодирующих внутриклеточный синтез антимикробных пептидов под влиянием кальцидиола, что клинически и определяет увеличение резистентности к инфекционным заболеваниям. Исходя из доступных нам данных, становится сложно переоценить роль витамина D, а потому его профилактическое использование для поддержания достаточного уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови и коррекции дефицитных состояний, начиная с детского возраста и заканчивая взрослым контингентом, в особенности беременным женщинам, является приоритетно значимой задачей, которую определенно не стоит упускать из виду.

Список литературы

1. Fairchok M., Schofield C., Chen W., Pugh M., Bigg H. Inverse Correlation between 25-OH Vitamin D Levels and Severity of Viral Respiratory Illness in Infantsю Journal of Infectious Diseases and Epidemiology. 2017. vol. 3. no 2. P. 1-7.
2. Guo C., Rosoha E., Lowry M., Borregaard N., Gombart A. Curcumin induces human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression through a vitamin D receptor-independent pathway. The Journal of nutritional biochemistry. 2013. vol. 24. no 5. P. 754-759.
3. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. Immunology. 2011. vol. 134. no 2. P. 123-139.
4. Ginde A., Mansbach H., Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tractinfection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Archives of internal medicine. 2009. vol. 169. no 4. P. 384-390.
5. Плудовский П., Захарова И.Н., Климов Л.Я. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы // Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.). 2017. № 3. С. 10-17.
6. Bahn I., Camargo C., Wenger J., Ricciardi C., Ye J. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and cathelicidin levels in healthy adults. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. vol. 64. no 4. P. 1302-1304.
7. Shin Y., Yu J., Kim K., Ahn K., Hong S. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study. Korean journal of Pediatrics. 2013. vol. 50. no 10. P. 439-445.
8. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин Д и показатели кальций-

фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2. С. 2-6.

9. Mohamed W., Al-Shehri M. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *Journal of Tropical pediatrics*. 2013. vol. 59. no 1. P. 29-35.

10. Belderbos M., Houben M., Wilbrink B., Lentjes E., Bloemen E. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*. 2011. vol. 127. no 6. P. e1513-20.

11. Łuczyńska A., Logan C., Nieters A., Elgizouli M., Schöttker B. Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *European Journal of Epidemiology*. 2014. vol. 29. no 8. P. 585-594.

12. Karatekin G., Kaya A., Salihoğlu O., Balci H., Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European journal of clinical nutrition*. 2009. vol. 63. no 4. P. 473-477.

13. Magnus M., Stene L., Haberg S., Nafstad P., Stigum H. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013. vol. 27. no 6. P. 532-541.

14. Science M., Maguire J., Russell M., Smieja M., Walter S. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. vol. 57. no 3. P. 392-397.

15. Inamo Y., Hasegawa M., Saito K., Hayashi R., Ishikawa T. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2011. vol. 53. no 2. P. 199-201.

16. Pletz M., Terkamp C., Schumacher U., Rohde G., Schütte H. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)₂ D are associated with disease severity. *Respiratory Research*. 2014. vol. 15. no 1. P. 53.

17. Robertsen S., Grimnes G., Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public Health Nutrition*. 2014. vol. 17. no 4. P. 780-786.

18. Grant C., Kaur S., Waymouth E., Mitchell E., Scragg R. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2015. vol. 104. no 4. P. 396-404.

19. Goodall E., Granados A., Luinstra K., Pullenayegum E., Coleman B. Vitamin D₃ and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC*

Infectious Diseases. 2014. vol. 14. P. 273.

20. Bergman P., Norlin A., Hansen S., Rekha R., Agerberth B. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*. 2012. vol. 2. no 6. P. e001663.

21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // *Медицинский совет*. 2017. № 19. С. 52-60.

22. Bergman P., Norlin A., Hansen S., Rekha R., Agerberth B. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*. 2012. vol. 2. no 6. P. e001663.

23. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. vol. 91. no 5. P. 1255-1260.

24. Kalmarzi N., Zamani A., Fathallahpour A., Ghaderi E., Rahehagh R., Kooti W. The relationship between serum levels of vitamin D with asthma and its symptom severity: A case-control study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2016. vol. 44. no 6. P. 547-555.

25. Wang T., Nestel F., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J., Tavera-Mendoza L., Lin R., Hanrahan J., Mader S., White J. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The journal of Immunology*. 2012. vol. 173. no 5. P. 2009-2012.

26. Зюзева Н.А. Состояние здоровья и обеспеченность витамина D детей раннего возраста / Н. А. Зюзева, И. В. Вахлова // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017. Т. 14. № 2. С. 200-208.

27. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Батулин В.А., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Масальский С.С., Болатчиев А.Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты // *Педиатрия*. 2017. Т. 96. № 4. С. 171-179.

28. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // *Медицинский совет*. 2017. № 19. С. 52-60.

29. Man L., Zhang Z., Zhang M., Zhang Y., Li J., Zheng N., Cao Y., Chi M., Chao Y., Huang Q., Song C., Xu B. Association between vitamin D deficiency and insufficiency and the risk of childhood asthma: evidence from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. vol. 8. no 4. P. 699-706.

30. Song H., Yang L., Jia C. Maternal vitamin D status during pregnancy and risk of childhood

asthma: A meta-analysis of prospective studies. *Molecular Nutrition. Food Research*. 2017. vol. 61. no 5. P. 1-9.

31. Kim Y., Kim K., Kim M., Sol I., Yoon S., Ahn H., Kim H., Sohn M., Kim K. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. vol. 27. no 6. P. 580-90.

32. Feng H., Xun P., Pike K., Wills A., Chawes B., Bisgaard H., Cai W., Wan Y., He K. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. vol. 139. no 5. P. 1508-1517.

33. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitamins & Hormones*. 2011. vol. 86. P. 307-325.

34. Neme A., Nurminen V., Seuter S., Carlberg C. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016. vol. 164. P. 180-187.

35. Qin L., Lu F., Yang S., Xu H., Luo B. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2016. vol. 8. no 5. P. 301.

36. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Ouyang Y., Simmons, C.F., Equils, O., Hewison, M. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *Immunol*. 2011. vol. 186. no 10. P. 5968–5974.

37. Liu N., Kaplan A.T., Low J., Nguyen L., Liu G.Y., Equils O., Hewison M. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol. Reprod*. 2009. vol. 80. P. 398-406.

38. Ramkumar M., Brad P., Digna R., Mario M., Scott M W., Stephen J., Poul T. Racial disparity in pathophysiologic pathways of preterm birth based on genetic variants, *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009. vol. 62. no 7. P. 1-16.