

Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{1,2}, А.Г. Чучалин³, Е.Н. Кожевникова⁴, С.И. Малявская²

¹ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Аннотация

Сниженная обеспеченность микронутриентом витамином D приводит к более тяжелому течению коронавирусной инфекции (COVID-19). Недостаточность витамина D сочетается с понижением врожденного противовирусного иммунитета и избыточным воспалением. Дотации витамина D стимулируют синтез антибактериальных пептидов, они важны для ослабления цитокинового шторма, снижения избыточного острого и хронического воспаления, а также для компенсации хронических коморбидных патологий. Активные формы витамина D (альфакальцидол и др.) приобретают особое значение для компенсации недостаточности витамина D у пожилых пациентов, а также лиц с эндокринно-иммунной дисфункцией, саркопенией, хронической почечной недостаточностью (при которой нарушается метаболизм витамина D в почках).

Ключевые слова: COVID-19, противовирусный иммунитет, микронутриенты, альфакальцидол

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Кожевникова Е.Н., Малявская С.И. Роли активных форм витамина D в поддержке систем врожденного иммунитета и снижении избыточного воспаления при COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 909–914. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200918

REVIEW

Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19

Olga A. Gromova^{1,2}, Ivan Iu. Torshin^{1,2}, Alexander G. Chuchalin³, Elena N. Kozhevnikova⁴, Svetlana I. Malyavskaya²

¹Computer Science and Control, Moscow, Russia;

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Abstract

A reduced supply of micronutrient vitamin D leads to a more severe course of coronavirus infection (COVID-19). Vitamin D deficiency is combined with a decrease in innate antiviral immunity and excess of inflammation. Vitamin D supplementation stimulates the synthesis of antibacterial peptides and is important for weakening the cytokine storm, reducing excessive acute and chronic inflammation, and also for compensating for chronic comorbid pathologies. Active forms of vitamin D (alfacalcidol, etc.) are of particular importance for compensating for vitamin D deficiency in elderly patients, endocrine-immune dysfunction, sarcopenia, chronic renal failure (in which the metabolism of vitamin D in the kidneys is disturbed).

Keywords: COVID-19, antiviral immunity, micronutrients, alfacalcidol/

For citation: Gromova OA, Torshin Iu, Chuchalin AG, Kozhevnikova EN, Malyavskaya SI. Roles of active forms of vitamin D in supporting innate immune systems and in reducing excess inflammation in COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (8): 909–914. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200918

Информация об авторах / Information about the authors

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, вед. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ВО СГМУ. Тел.: +7(916)108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, вед. науч. сотр. НИЦ ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», пульмонолог. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Кожевникова Елена Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., и.о. рук. научно-аналитического отд. ФГБНУ НИИОПП. ORCID: 0000-0002-5965-5592

Малявская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-2521-0824

Olga A. Gromova. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Iu. Torshin. ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Elena N. Kozhevnikova. ORCID: 0000-0002-5965-5592

Svetlana I. Malyavskaya. ORCID: 0000-0003-2521-0824

Введение

Инфекция COVID-19 протекает тяжелее при нарушениях профиля свертываемости крови [1], на фоне воспаления (интерлейкин – IL-6, С-реактивный белок СРБ, ферритин, IL-2R, IL-6, фактор некроза опухоли α – ФНО- α) [2], лимфопении, ожирения, лактацидоза [3], артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2-го типа, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии, поражений печени [4]. И наоборот, острое воспаление, провоцируемое вирусом SARS-CoV-2, стимулирует развитие полиорганной патологии [5].

Перечисленные хронические патологии и избыточное острое воспаление при COVID-19, приводящее к повреждению органов, ассоциированы с недостаточностью витамина D. Повышение обеспеченности витамином D способствует снижению маркеров воспаления и профилактике СД 2-го типа, ИБС, АГ [6]. Дефицит витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл] ассоциирован с 4-кратным риском смертности пациентов с коронавирусной инфекцией [7]. Достаточные уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ (более 30 нг/мл), наоборот, снижают риск тяжелого течения COVID-19 [8], риск поступления пациентов с пневмонией в реанимацию (в 3 раза) и риск перевода таких лиц на искусственную вентиляцию легких (в 11 раз) [9].

Систематический компьютерный анализ массива публикаций имеющейся научной литературы по коронавирусам позволил получить «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19, включающей 49 молекулярных механизмов. Анализ полученной «карты» указал на существование двух четко отделяемых кластеров молекулярных механизмов, связанных с:

- 1) формированием цитокинового шторма;
- 2) патофизиологией коморбидных состояний.

Проведенный анализ указал на взаимосвязь молекулярных механизмов патогенеза COVID-19 с недостаточной обеспеченностью организма пациента определенными микронутриентами (цинк, магний, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фолаты, витамины А, РР, В1, С) и в том числе витамином D [10].

Следует подчеркнуть, что наличие полиорганной патологии при COVID-19 может нарушать метаболизм витамина D. В норме основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках (рис. 1). Витамин D поступает в организм в виде провитамина холекальциферола, который также может частично синтезироваться в коже под действием ультрафиолетового облучения (УФО) спектра В. В печени холекальциферол (витамин D_3) гидроксилируется посредством 25-гидроксилазы и превращается в 25-окси-холекальциферол [$25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцидиол]. В почках витамин $25(\text{OH})\text{D}_3$ трансформируется посредством 1α -гидролазы в наиболее активный витамин D – $1,25$ -диоксихолекальциферол [$1,25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцитриол]. В крови кальцитриол переносится посредством витамин D-связывающего белка VDBP. Биологическое воздействие витамина D происходит через связывание активных форм витамина с рецептором витамина D (VDR) в различных тканях. Рецептор витамина D является фактором транскрипции, регулирующим экспрессию нескольких тысяч генов, в частности генов, кодирующих белки гомеостаза кальция и фосфора [6]. Заметим, что альфакальцидол в составе препарата Альфа D_3 не требует активации в почках. Поэтому отмеченные при COVID-19 поражения почек не будут влиять на метаболизм альфакальцидола в той степени, в которой они влияют на метаболизм холекальциферола.

Компенсация недостаточности витамина D (в том числе посредством использования таких активных форм витамина, как альфакальцидол) важна для активации интерферон-

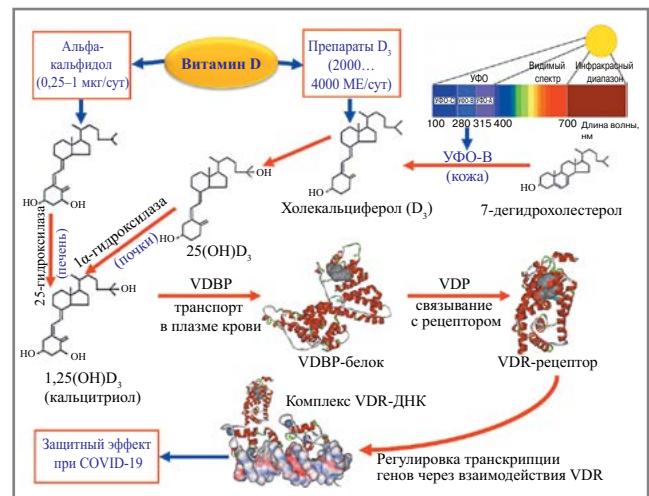


Рис. 1. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека.

Fig. 1. Molecular mechanisms of the effect of vitamin D on human physiology

зависимого противовирусного иммунитета, профилактики цитокинового шторма и снижения воспаления при наличии у пациента хронических коморбидных патологий.

Витамин D и врожденный иммунитет против коронавирусов

Витамин D – важнейший регулятор иммунитета [11], в том числе против РНК-вирусов [12], к которым относятся и коронавирусы. Метаанализ подтвердил, что дотации витамина D облегчают течение гриппа и других вирусных инфекций респираторного тракта у пациентов разного возраста [13]. Кроме того, витамин D стимулирует синтез антибактериальных (антимикробных) пептидов (АМП) [14]. АМП не только участвуют в разрушении бактериальных патогенов, но и в регуляции апоптоза и ранозаживления. В разных тканях человека найдено более 100 АМП. Витамин D стимулирует экспрессию таких АМП, как кателицидины и дефенсины [15].

Активная форма витамина D_3 , кальцитриол, способствует синтезу АМП, снижению уровней провоспалительных цитокинов IL-6, ФНО- α , CXCL8, CXCL10 [16]. Наличие рецепторов типа VDR в моноцитах, макрофагах, В- и Т-лимфоцитах указывает на то, активные формы витамина D_3 необходимы для нормального функционирования клеток иммунной системы [17].

Полногеномный системно-биологический анализ рецептора VDR показал, что 155 белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором витамина D, участвуют в поддержке систем противовирусного иммунитета. В частности, 19 из 155 генов/белков имеют непосредственное отношение к защите от одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. Активные формы витамина D стимулируют экспрессию генов, кодирующих белки интерфероновой защиты (*IFIT1/3/5*, *IRF1/7/9*, *ISG20*, *TRIM22/38/56* и др.), цинковые пальцы, участвующие в торможении репликации вирионов (*ZNF175* и др.) и 2'-5'-олигоденилатсинтетаз *OAS1/2*, необходимых для разрушения вирусной РНК [10].

Активные формы витамина D_3 могут непосредственно активировать системы клеточного иммунитета. Например, альфакальцидол увеличивал экспрессию CD14 ($p < 0,01$) и снижал экспрессию толл-рецептора TLR2 в культуре моноцитов, выделенных из периферической крови здоровых доноров

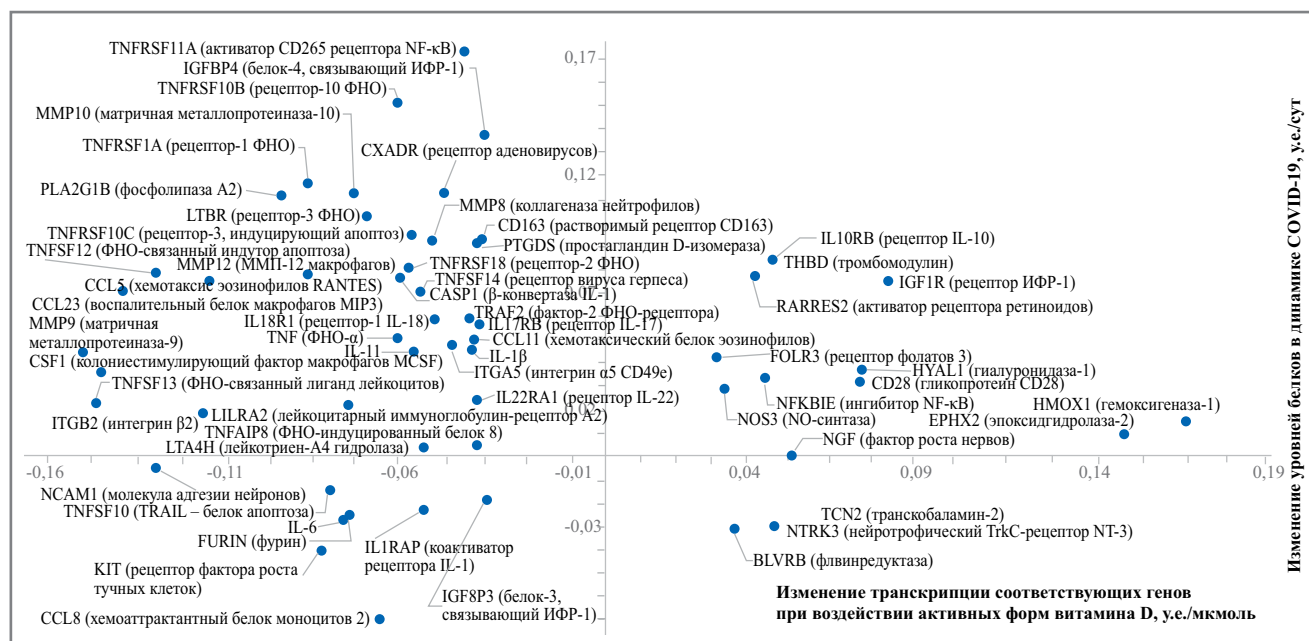


Рис. 2. Соответствия между изменениями уровней белков в динамике прогрессии COVID-19 и изменениями транскрипции соответствующих генов при воздействии активных форм витамина D.

Примечание. По оси X отложены дозозависимые изменения транскрипции генов под воздействием активных форм витамина D (изменение в у.е. на 1 мкмоль вещества). По оси Y отложены изменения концентрации соответствующих белков при прогрессии COVID-19 (изменение в у.е. на 1-е сутки).

Fig. 2. Correspondence between changes in protein levels in the dynamics of COVID-19 progression and changes in transcription of the corresponding genes when exposed to active forms of vitamin D.

[18]. Внутривенное введение альфакальцидола (3 раза в неделю, 6 мес) привело к значительному увеличению количества NK-лимфоцитов (от $0,20 \pm 0,12$ до $0,27 \pm 0,28$; $p=0,001$) у пациентов, находящихся на гемодиализе ($n=15$) [19].

Лечение альфакальцидолом (1 мкг/сут, 5 нед) восстанавливало нарушения иммунитета у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и недостаточностью витамина D ($n=20$). Повышая уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$, альфакальцидол увеличивал значение соотношения Т-лимфоцитов nTreg/Th17 и способность Т-лимфоцитов типа nTreg подавлять пролиферацию провоспалительных Т-клеток типа CD4+CD25- [20].

Альфакальцидол (1 мкг/сут) может улучшить эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С интерфероном и рибавирином. Частота устойчивого вирусологического ответа составила 33,3% (5/15) в контрольной группе и 80,0% (12/15) в группе принимавших альфакальцидол ($p=0,025$). И наоборот, частота рецидивов в группе альфакальцидола составила 7,7% (1/13), а в контроле – 61,5% (8/13; $p=0,011$) [21].

Протеомный анализ пациентов с COVID-19 указывает на механизмы противодействия активных форм витамина D патофизиологии коронавирусной инфекции

В патофизиологии тяжелого течения COVID-19 центральную роль играет нерегулируемое острое воспаление (цитокиновый шторм), приводящее к тяжелым поражениям легких и полиорганной дисфункции. Результаты протеомных исследований пациентов с COVID-19 позволили выявить достоверные изменения уровней нескольких сотен белковых маркеров в динамике течения COVID-19 (дни 0–14) [22].

Мы провели сопоставление результатов протеомного исследования пациентов с COVID-19 с результатами хемо-

транскриптомного исследования активных форм витамина D на различные виды клеток [23]. Анализ позволил выделить 478 белков, уровни которых достоверно изменяются в динамике COVID-19 и на экспрессию генов которых влияют активные формы витамина D. Отдельные примеры этих белков приведены на рис. 2.

Обращает на себя внимание прежде всего левый верхний квадрант диаграммы на рис. 2, который соответствует белкам, уровни которых повышаются в динамике COVID-19, а транскрипция генов которых снижается под воздействием форм витамина D, активирующих рецептор VDR. Подавляющее большинство белков/генов в данном квадранте вовлечены в осуществление провоспалительных реакций. Поэтому повышение уровней этих белков при прогрессии COVID-19 соответствует патофизиологии коронавирусной инфекции, включающей гиперстимуляцию провоспалительных реакций (в том числе цитокиновый шторм). Поскольку активные формы витамина D подавляют экспрессию соответствующих генов, можно говорить о патогенетическом действии витамина D на COVID-19.

В частности, активные формы витамина D способствуют снижению экспрессии генов, кодирующих провоспалительный ФНО- α (ген TNF) и белки ответа клеток на ФНО- α (рецепторы TRAF2, TNFRSF10C, TNFRSF10B, TNFRSF1A, TNFRSF1B, LTBR, белки-коактиваторы рецепторов TNFAIP8, TNFRSF11A), провоспалительные цитокины и индукторы апоптоза (TNFSF12, TNFSF13, CCL5, CCL11, CCL23, IL-1 β , IL-11, CSF1, рецепторы IL22RA1, IL18R1), молекулы адгезии клеток, в том числе лейкоцитов (NCAM1, CD163, LILRA2, интегрин ITGA5, ITGB2, рецептор вируса герпеса TNFSF14, рецептор аденовирусов CXADR) и матричные металлопротеиназы (MMP), участвующие в апоптозе, делении и миграции лейкоцитов (MMP8, MMP9, MMP10, MMP12).

Кроме того, активные формы витамина D способствовали снижению экспрессии и других генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL6, CCL8, TNFSF10, рецептор фактора роста тучных клеток KIT) и повышению экспрессии генов антиоксидантной защиты (гемоксигеназа-1 – HMOX1, эпоксидгидролаза-2 – EPHX2), белков микронутриентного гомеостаза (рецептор фолатов 3 FOLR3, активатор рецептора ретиноидов RARRES2, транспортный белок транскобаламин-2 TCN2, флавинредуктаза BLVRB), рецептора инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 (IGF1R), фактора роста нервов (NGF), нейротрофического TrkC-рецептора NT-3 (NTRK3) и др. Активация экспрессии этих генов и соответствующих белков наряду с противовоспалительными эффектами активных форм витамина D способствуют снижению характерной для COVID-19 полиорганной патологии.

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают противовоспалительные эффекты активных форм витамина D. В эксперименте у крыс с моделью ишемии/реперфузии почек прием альфакальцидола (7 дней) перед воспроизведением модели снижал уровни NF-κB, IL-18 и активацию нейтрофилов, тем самым защищая почки от ишемических повреждений [24].

В эксперименте на мышах альфакальцидол в сочетании с дексаметазоном снижал фиброз легких (который, в случае COVID-19, стимулируется цитокиновым штормом). Отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, ФНО-α, количества клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Гистология легких показала снижение альвеолярного воспаления и отложений фибрина по сравнению с контролем [25].

Показано влияние альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 90 дней) на маркеры воспаления и популяции Т-клеток у пожилых пациентов старше 60 лет ($n=110$). Альфакальцидол снижал соотношение IL6/IL10 ($p=0,008$), увеличивал соотношение CD4/CD8 (от $2,68 \pm 2,45$ до $3,2 \pm 2,9$; $p=0,001$) и уменьшал процент провоспалительных CD8+/CD28- Т-клеток (от $5,1 \pm 3,9$ до $2,5 \pm 1,5\%$, $p<0,001$). Таким образом, альфакальцидол действует как противовоспалительное средство за счет снижения соотношения IL-6/IL-10 и улучшает клеточный иммунитет за счет увеличения соотношения CD4/CD8 и уменьшения субпопуляции провоспалительных лимфоцитов CD8+/CD28- [26].

Хронические патологии и дефицит витамина D

Цитируемые ранее публикации по COVID-19 показывают, что наиболее тяжелое течение инфекции наблюдается у пациентов с анамнезом, отягощенным хроническими коморбидными патологиями. Недостаточность витамина D является одним из важнейших факторов риска СД, тромбозов, ИБС, АГ и заболеваний почек, остеоартрита, нарушений иммунитета и др. [6]. Поэтому недостаточность витамина D отрицательно скажется на полиорганной патологии, ассоциированной с COVID-19: дисфункцией печени и почек [27], прокоагулянтными нарушениями свертывания крови [28], поражениями легких и/или бронхов [29] и др.

Восполнение недостаточности витамина D посредством активных витаминов будет способствовать и компенсации перечисленных хронических патологий, тормозить формирование полиорганной дисфункции, вызванной коронавирусной инфекцией. Например, догации альфакальцидола (1 мкг/сут, 4 мес) улучшили функцию легких и снизили тяжесть течения астмы у взрослых ($n=115$), значительно увеличив объем форсированного выдоха в 1-ю секунду и форсированную

жизненную емкость легких ($p<0,001$). Важно подчеркнуть, что данные эффекты альфакальцидола наблюдались даже при отсутствии у пациента недостаточности витамина D [30].

Антидиабетические эффекты альфакальцидола показаны на модели стрептозотоцинового диабета у крыс: отмечены улучшение параметров гомеостаза глюкозы и липидного профиля ($p<0,001$), подавление экспрессии транскрипционного фактора SREBP-1 (синтез холестерина) в печени и жировой ткани ($p<0,001$) [31].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 3,6 мес) показало сохранение функции β-клеток у детей 8–15 лет с недавним стартом СД 1-го типа (менее 8 нед, $n=54$). При приеме альфакальцидола концентрация С-пептид натощак была выше, а необходимая суточная доза инсулина – достоверно ниже по сравнению с контролем ($p=0,001$) [32].

Лечение альфакальцидолом (1 мкг/сут, 8 нед) снижало хроническое воспаление при ожирении ($n=94$). Процент жира, уровни паратормона и провоспалительного IL-6 были значительно снижены, а уровни IL-10 значительно увеличены в группе альфакальцидола по сравнению с контролем. Относительная экспрессия VDR, рецептора PPAR-γ (активирует метаболизм сахара) и гена-коактиватора рецептора PPAR (PPARGC1A) значительно увеличена в группе альфакальцидола, так что наблюдалась значимая положительная корреляция между $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови и экспрессией гена *PPARGC1A* [33].

Альфакальцидол часто используется при хронической болезни почек (ХБП) [34]. ХБП провоцирует нарушения костного и минерального обмена, способствует формированию остеопороза, остеопороза, динамической болезни костей, усилению сосудистой и эктопической кальцификации (вследствие отрицательного баланса кальция). На фоне компенсации недостаточности витамина D воспаление при хронической почечной патологии снижается [35]. Профиль воспаления и выраженность боли снижаются на фоне лечения альфакальцидолом [36]. Более быстрое купирование боли у пожилых пациентов с выраженными проявлениями остеопороза и болевого синдрома отмечено при использовании активной формы витамина D – альфакальцидола альфакальцидол + алендронат – по сравнению с использованием 1000 МЕ/сут холекальциферола + 1000 мг/сут кальция + алендроната [37, 38].

Лечение альфакальцидолом необходимо потому, что 1-гидроксирование витамина D_3 в почках значительно замедляется при патологии [35] (см. рис. 1). Альфакальцидол снижал на 12% 24-часовую альбуминурию у пациентов с ХБП IV стадии ($n=59$) [39].

Альфакальцидол (Альфа D_3) относится к лекарственным препаратам, выпускается в форме мягких желатиновых капсул, содержащих масляный раствор, в дозировке 0,25, 0,5 и 1 мкг. Диапазон дозирования позволяет персонализированно подбирать дозу препарата Альфа D_3 для лечения. Капсулы Альфа D_3 принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. Длительность курса лечения определяется индивидуально*.

Заключение

Витамин D и его активные метаболиты способствуют снижению острого и хронического воспаления, что пред-

Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств, инструкция по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер: ЛСР-007813/10-100810. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tj_index_id_161.htm. Ссылка активна на: 02.04.2021.

упреждает риск цитокинового шторма при COVID-19; частичной компенсации коморбидных патологий, отягчающих течение COVID-19; поддержке систем врожденного иммунитета против всех РНК-вирусов (IFIT1, IFIT3, IRF1, IRF3, ISG15, ISG20, MX1, MX2, OAS1, OAS2 и др.). Сопоставление результатов протеомного исследования пациентов с COVID-19 с результатами хемотранскриптомного исследования активных форм витамина D показало, что активные формы витамина D подавляют экспрессию генов, уровни белков которых повышаются при прогрессии COVID-19 (прежде всего вследствие гиперстимуляции провоспалительных реакций).

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают противовоспалительные эффекты активных форм витамина D. Витамин D препятствует избыточной активации фактора NF-κB толл-рецептором TLR3, что устраняет одну

из важных предпосылок для формирования цитокинового шторма. Клинико-эпидемиологические данные показывают, что устранение недостаточности витамина D [т.е. достижение уровней 25(OH)D₃>30 нг/мл] снижает риск тяжелого течения COVID-19. По совокупности приведенных результатов исследований можно утверждать, что витамин D оказывает патогенетическое действие на COVID-19. Следует подчеркнуть, что у пожилых пациентов и лиц с нарушениями функции почек для компенсации недостаточности витамина D рекомендуется применение альфакальцидола в минимальных дозах 0,25 мкг/сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АМП – антибактериальный (антимикробный) пептид

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

СД – сахарный диабет

УФО – ультрафиолетовое облучение

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ХБП – хроническая болезнь почек

IL – интерлейкин

MMP – матричная металлопротеиназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1116-20. DOI:10.1515/cclm-2020-0188
- Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):769-77. DOI:10.1093/cid/ciaa272
- Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(0):E004. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(7):831-40. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Под ред. А.Г. Чучалина. Микронутриенты против коронавируса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Torshin I.Yu, Gromova O.A. Ed. A.G. Chuchalin. Micronutrients against coronaviruses. M.: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ.)]
- Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы, 2-е изд., перераб. и доп. (ред. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Gromova O.A., Torshin I. Yu. Vitamin D. Paradigm shift, 2nd ed., Revised. and add. M.: GEOTAR-Media, 2021 (In Russ.)]
- De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):381-8. DOI:10.1093/ajcp/aqaa252. PMID: 33236114
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239799. DOI:10.1371/journal.pone.0239799
- Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, 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;187:323-7. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.04.061
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132-45 [Gromova OA, Torshin IYu, Gabdulina GK. COVID-19 pandemic: protective role of vitamin D. *Farmakoekonomika. Modern Pharmaco-economic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):132-45 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044
- Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97. DOI:10.1016/j.jaut.2017.07.007
- Beard JA, 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
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):300-3. DOI:10.4103/0976-500X.103685
- Grant WB, Goldstein M, Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395-6; discussion 1397. DOI:10.1258/ebm.2010.010c01
- Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(5):545-94. DOI:10.3390/ph7050545
- Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1061-94. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.010
- Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:52-67. DOI:10.1016/j.mce.2017.04.018
- Scherberich JE, Kellermeyer M, Ried C, Hartinger A. 1-alpha-calcidol modulates major human monocyte antigens and toll-like receptors TLR 2 and TLR4 in vitro. *Eur J Med Res*. 2005;10(4):179-82. PMID: 15946915
- Huraib S, Tanimu D, Abu-Romeh S, et al. Effect of intravenous alfalcidol on lymphocyte phenotyping in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):1036-40. DOI:10.1016/s0272-6386(98)70080-0
- Zold E, Szodoray P, Nakken B, et al. Alfalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev*. 2011;10(3):155-62. DOI:10.1016/j.autrev.2010.09.018
- Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, et al. Efficacy of Alfalcidol on PEG-IFN/Ribavirin combination therapy for elderly patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepat Mon*. 2013;13(12):e14872. DOI:10.5812/hepatmon.14872
- Su Y, Chen D, Yuan D, et al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19. *Cell*. 2020;183(6):1479-95.e20. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.037

23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е., и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;2:35-51 [Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, et al. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D3 on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;2:35-51 (in Russian)]. DOI:10.24411/2587-7836-2018-10013
24. Ali RM, Al-Shorbagy MY, Helmy MW, El-Abhar HS. Role of Wnt4/ β -catenin, Ang II/TGF β , ACE2, NF- κ B, and IL-18 in attenuating renal ischemia/reperfusion-induced injury in rats treated with Vit D and pioglitazone. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:68-76. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.04.032
25. Yang X, Wu L, Li G, et al. Alfacalcidol combined with dexamethasone for reducing pulmonary fibrosis in mice and its mechanism. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2017;33(4):488491. PMID: 28395719
26. Rizka A, Setiati S, Harimurti K, et al. Effect of Alfacalcidol on inflammatory markers and T cell subsets in elderly with frailty syndrome: a double blind randomized controlled trial. *Acta Med Indones*. 2018;50(3):215-21. PMID: 30333271
27. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):148-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. DOI:10.1111/jth.14768
29. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017
30. Ali AM, Selim S, Abbassi MM, Sabry NA. Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: a randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):557-63. DOI:10.1016/j.anai.2017.02.014
31. Abdel-Rehim WM, El-Tahan RA, El-Tarawy MA, et al. The possible antidiabetic effects of vitamin D receptors agonist in rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2019;450(1-2):105-12. DOI:10.1007/s11010-018-3377-x
32. Ataie-Jafari A, Loke SC, Rahmat AB, et al. A randomized placebo-controlled trial of alfacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin Nutr*. 2013;32(6):911-7. DOI:10.1016/j.clnu.2013.01.012
33. Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Keshavarz SA, et al. Insulin resistance via modification of PGC1 α function identifying a possible preventive role of vitamin D analogues in chronic inflammatory state of obesity. A double blind clinical trial study. *Minerva Med*. 2014;105(1):63-78. PMID: 24572452
34. Ureña-Torres PA, Cozzolino M, Bover J. Utilization of alfacalcidol and active vitamin D analogs in chronic kidney disease. *Nephrol Ther*. 2018;14(4):189-200. DOI:10.1016/j.nephro.2017.03.003
35. Zand L, Kumar R. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogues in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):983-1007. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.008
36. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ, и др. Ноцицепция: роли витамина D. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):145-53 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):145-53 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-145-153
37. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int*. 2007;27(5):425-34. DOI:10.1007/s00296-006-0288-z
38. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):637-43. DOI:10.1007/s00296-012-2429-x
39. Jørgensen HS, Winther S, Povlsen JV, Ivarsen P. Effect of vitamin-D analogue on albuminuria in patients with non-dialysed chronic kidney disease stage 4-5: a retrospective single center study. *BMC Nephrol*. 2012;13:102. DOI:10.1186/1471-2369-13-102

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2021

