



Витамин D: генетическая регуляция воспаления на примере аутоиммунной, метаболической и микробной моделей

Лошкова Е. В.^{1,3}, Кондратьева Е. И.^{1,2}, Хавкин А. И.¹, Жекайте Е. К.^{1,3}, Котова Ю. В.¹,

Мельяновская Ю. Л.^{1,2}, Ерохина М. И.¹, Яблокова Е. А.¹, Желев В. А.³

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Б. Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Россия)

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация, (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия)

Для цитирования: Лошкова Е. В., Кондратьева Е. И., Хавкин А. И., Жекайте Е. К., Котова Ю. В., Мельяновская Ю. Л., Ерохина М. И., Яблокова Е. А., Желев В. А. Витамин D: генетическая регуляция воспаления на примере аутоиммунной, метаболической и микробной моделей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 151–166. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-151-166

✉ Для переписки:

Лошкова

Елена

Владимировна

loshkova@rambler.ru

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; доцент каф. госпитальной педиатрии, каф. факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии

Жекайте Елена Кястутисовна, научный сотрудник отдела муковисцидоза; старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза

Котова Юлия Владимировна, к.м.н., зав. детским ревматологическим отделением; главный внештатный детский ревматолог Московской области

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; научный сотрудник Ерохина Мария Ильинична, заведующая отделением гастроэнтерологии; научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры детских болезней

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Резюме

Изучение цитокиновой продукции и ее генетической регуляции при различных по патогенезу заболеваниях в детском возрасте, которые включают несколько механизмов воспаления — это аутоиммунный на фоне целиакии, СД 1 типа и ХАИТ, лимфопролиферативный на фоне онкогематологических заболеваний, микробно-воспалительный на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза и метаболический на фоне ожирения и снижения минеральной плотности кости необходимо для расширения представлений о патогенезе, прогнозировании вариантов клинического течения заболеваний (клинических фенотипов) и осложнений, а также ответа на терапию. Обзор литературы посвящен анализу и интерпретации данных о влиянии обеспеченности витамином D и его генетической регуляции на течение заболеваний, объединенных по ведущему патогенетическому механизму воспаления в аутоиммунную, микробную и лимфопролиферативную модели.

Ключевые слова: дети, витамин D, дефицит 25(OH)D, аутоиммунное воспаление, микробное воспаление, лимфопролиферативное воспаление, VDR

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VXPNCQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-151-166>

Vitamin D: genetic regulation of inflammation in autoimmune, metabolic and microbial models

E. V. Loshkova^{1,2}, E. I. Kondratyeva^{1,3}, A. I. Khavkin¹, E. K. Zhekaite^{1,3}, Yu. V. Kotova¹, Yu. L. Melyanovskaya^{1,3}, M. I. Erokhina¹, E. A. Yablokova¹, V. A. Zhelev²

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia)

² Siberian state medical University, (2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia)

³ Federal state budgetary scientific institution "Research Centre for Medical Genetics", (1, st. Moskvorechye, Moscow, 115522, Russia)

For citation: Loshkova E. V., Kondratyeva E. I., Khavkin A. I., Zhekaite E. K., Kotova Yu. V., Melyanovskaya Yu. L., Erokhina M. I., Yablokova E. A., Zhelev V. A. Vitamin D: genetic regulation of inflammation in autoimmune, metabolic and microbial models. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8):...-... (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-...-...

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Loshkova
loshkova@rambler.ru

Elena V Loshkova, MD, PhD, MSc (Med), Associate Professor, Department of hospital pediatrics, department faculty pediatrics with a course of childhood diseases of the medical faculty; *ORCID: 0000-0002-3043-8674*

Elena I Kondratyeva, MD, PhD, DSc (Med), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education; *ORCID: 0000-0001-6395-0407*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Scientific; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Kotova V. Yuliya, Candidate of Medicine, Head of the Department; chief freelance pediatric rheumatologist of the Moscow region

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis; Researcher of Department of Hereditary and Metabolic Diseases; *ORCID: 0000-0001-5013-3360*

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases; Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases; *ORCID: 0000-0002-8814-5532*

Maria I. Erokhina, MD, Head of the Department of Gastroenterology; *ORCID: 0000-0003-3441-4626*

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, MSc (Medicine), Leading Researcher of the Department; associate professor of the Department of Children's Diseases; *ORCID ID 0000-0003-3364-610X*

Summary

The study of cytokine production and its genetic regulation in diseases of various pathogenesis in childhood, which include several mechanisms of inflammation — this is autoimmune against the background of celiac disease, type 1 diabetes and CAI, lymphoproliferative against the background of oncohematological diseases, microbial-inflammatory against the background of chronic pyelonephritis and cystic fibrosis and metabolic against the background of obesity and a decrease in bone mineral density is necessary to expand understanding of pathogenesis, predict variants of the clinical course of diseases (clinical phenotypes) and complications, as well as response to therapy. The literature review is devoted to the analysis and interpretation of data on the effect of vitamin D supply and its genetic regulation on the course of diseases, combined according to the leading pathogenetic mechanism of inflammation into autoimmune, microbial, and lymphoproliferative models.

Keywords: children, vitamin D, 25(OH)D deficiency, autoimmune inflammation, microbial inflammation, lymphoproliferative inflammation, VDR

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Изучение цитокиновой продукции и ее генетической регуляции при различных по патогенезу заболеваниях в детском возрасте, которые включают несколько механизмов воспаления – это аутоиммунный на фоне целиакии, СД 1 типа и ХАИТ, лимфопролиферативный на фоне онкогематологических заболеваний, микробно-воспалительный на фоне хронического пиелонефрита и муковисцидоза и метаболический на

фоне ожирения и снижения минеральной плотности кости необходимо для расширения представлений о патогенезе, прогнозировании вариантов клинического течения заболеваний (клинических фенотипов) и осложнений, а также ответа на терапию. Аутоиммунное воспаление манифестируя в детском возрасте, имеет склонность к формированию синдрома и множественных осложнений, влияющих

на качество и продолжительность жизни пациента во взрослом возрасте [1, 2]. Лимфопролиферативное воспаление у детей с одной стороны в настоящее время значительно лучше контролируется таргетными противоопухолевыми препаратами, с другой стороны, существование гетерогенного клеточного микроокружения опухоли, резистентные формы рака, развитие отдаленных осложнений в отсутствии первичного очага и тяжелых краткосрочных осложнений на фоне глубокой иммуносупрессии и генерализации микробного компонента воспаления требует уточнения генетических механизмов цитокиновой регуляции в детском возрасте [3–5]. Микробное воспаление при муковисцидозе имеет прогрессирующий характер и приводит к раннему снижению функции легких у детей, являясь основной причиной для трансплантации органов, а также приводит к снижению эффективности таргетной терапии [6, 7], а при пиелонефрите у детей реализуется в хроническую болезнь почек, которая не имеет обратного развития и характеризуется прогрессирующим течением [8–11]. Частота метаболических

воспалительных заболеваний в детском возрасте продолжает ежегодно увеличиваться во всем мире, на примере ожирения это прослеживается наиболее отчетливо [12, 13], необходимо отметить, что на протяжении последних двух лет вирусных пандемий, именно когорта детей с ожирением оказалась наиболее уязвимой, как в отношении тяжелого мульти-системного воспалительного процесса, так и летального исхода [14]. Снижение минеральной плотности кости широко распространено среди популяции практически здоровых детей, так и вторично на фоне хронических заболеваний [15, 16]. Аллергическое воспаление запускаясь сразу после рождения при сохранении причинных факторов и триггеров лишь только прогрессирует с возрастом и характеризуется ежегодно нарастающим спектром сенсibilизации и клинической тяжестью течения, с необходимостью назначения генно-инженерных биологических, в том числе, антицитокиновых препаратов [17–19].

Таким образом, изучение факторов, влияющих на реализацию воспалительных моделей является актуальной задачей научных исследований.

25(OH)D и VDR при аутоиммунной модели воспаления

Сахарный диабет 1 типа

Классической моделью аутоиммунного воспаления, локализованного в поджелудочной железе, является СД 1 типа. На сегодняшний день известны механизмы, которые помогают объяснить, как витамин D выполняет защитную и терапевтическую функции в снижении риска развития СД 1 типа. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что увеличение потребления витамина D связано с более низким риском развития СД 1 типа [20–22]. Особенно показательны в этом отношении исследования на финской популяции, где самая высокая в мире

заболеваемость СД 1 типа. Финские ученые показали, что увеличение потребления витамина D в раннем детстве и поддержание оптимального уровня сывороточного 25(OH)D защищает от развития СД 1 типа [20]. Добавки витамина D, хотя и не являются лечебными, однако помогают контролировать активность болезни, что проявляется в снижении потребности в инсулине и повышении уровня С-пептида, а значит витамин D и его метаболиты влияют не только на течение заболевания, но и на формирование осложнений СД 1 типа (табл. 1) [23–26].

Рассеянный склероз

Еще одной классической моделью аутоиммунного воспаления, локализованного уже в нервной системе, является РС. Считается, что дефицит витамина D играет роль в дисрегуляции Т-хелперных клеток, СТЛ, НК-клеток, В-клеток, что приводит к ауто-воспалению центральной нервной системы, которое индуцирует повреждение нейронов и олигодендроцитов, наблюдаемое при РС [27]. Кроме того, VDR 1,25(OH)₂D увеличивает экспрессию гена HLA-DRB1 проявляя свои геномные эффекты в патогенезе РС [28, 29]. Результаты РКИ подтверждают внегеномные и геномные эффекты витамина D, и демонстрируют значительные преимущества приема высоких доз витамина D (до 14000 МЕ/день) как отдельно, так и в качестве дополнительной

терапии в снижении частоты рецидивов, уменьшении циркуляции воспалительных маркеров и улучшении результатов МРТ пациентов с РС [30]. Опубликованы исследования с чрезвычайно высокими дозами витамина D3 для лечения различных аутоиммунных заболеваний, включая, псориаз, витилиго и рассеянный склероз, показано, что лечение очень высокими дозами витамина D (50000 МЕ/день или 1000 МЕ/кг/день) повышало уровень 25(OH)D в сыворотке крови до 200–300 нг/мл (500–750 нмоль/л) оказался чрезвычайно эффективным для контроля заболевания, улучшения симптомов и результатов МРТ у пяти пациентов с РС, которые либо не ответили на стандартную терапию РС, либо отказались от нее [31].

Воспалительные заболевания кишечника

Еще одна группа заболеваний со сложным характером воспалительного ответа – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)). Патогенез ВЗК включает сочетание дисфункции врожденного и адаптивного иммунитета, дефекта кишечного эпителиального барьера и нарушения баланса кишечной микробиоты,

вызывающих и поддерживающих хроническое рецидивирующее воспаление кишечника [32, 33]. Считается, что в патогенез БК в основном опосредован дисфункцией Th-1-ответа, тогда как ЯК связан преимущественно с дисфункцией Th-2-ответа [34, 35], в тоже время Th-17 участвуют в воспалительной реакции как при БК, так и при ЯК [35, 36].

Таблица 1

Клинические ассоциации с генетическими вариантами гена *VDR* и витамина D на примере различных моделей воспаления
Примечание: ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани, РА – ревматоидный артрит, СКВ – системная красная волчанка, РС – рассеянный склероз.
 Table 1. Clinical associations with genetic variants of the *VDR* gene and vitamin D on the example of various models of inflammation

25(OH)D/ген/полиморфизм	Ассоциации	Ссылки
Воспаление на фоне онкологических заболеваний		
N уровень 25(OH)D	Остановка роста раковых клеток в фазе G0/G1 Индукция апоптоза Влияние на ангиогенез, снижение способности к адгезии, миграции и инвазивности раковых клеток	[40–45]
Увеличение экспрессии <i>VDR</i>	Увеличение выживаемости	[44,45]
↓ уровень 25(OH)D	Увеличение риска рака молочной железы в возрасте моложе 40 лет в 4,6 раза (4.63; 95% CI, 2.61–8.23), n=1048	[46]
Аутоиммунная модель воспаления: СД 1 типа, ДБСТ, РС		
FokI (rs2228570)	Снижение риска СД типа у европеоидов	[47]
Введение 1,25(OH) ₂ D ₃	Увеличивает пролиферацию Treg и ингибирует Th1, что приводит к снижению заболеваемости СД1 типа на модели мышей с диабетом без ожирения	[21]
↑ 1,25(OH) ₂ D ₃	Способствует секреции инсулина за счет взаимодействия с <i>VDR</i> в β-клетках поджелудочной железы	[22,23]
Прием витамина D в любой дозе	Снижение риска СД (0,67; 95% CI: 0,53–0,86), РКИ, n=825/2335	[24]
Прием 2000 МЕ витамина D на первом году жизни	Снижение риска СД (0,22; 95% CI: 0,05–0,89), РКИ, n=10366	[25]
Прием витамина D	Значительное снижение суточной дозы инсулина, а также повышение уровня С-пептида	[48]
↑ уровень 25(OH)D на каждые 20 нг/мл	Снижение риска РА (0,59; 95% CI: 0,36–0,97)	[49]
Прием более 400 МЕ витамина D в день	Снижение риска РА	[50–54]
↓ уровень 25(OH)D	Увеличение активности РА, СКВ, РС	[55–61]

Многочисленные исследования показали, что 1,25(OH)₂D₃ не только модулирует активность Т-клеток, стимулируя Т-reg и ингибируя ответы Th-1 и Th-17, но также поддерживает целостность слизистой оболочки кишечника за счет усиления экспрессии белков эпителиальных мембранных соединений и белков распознавания внутриклеточных патогенов, индуцируя продукцию антибактериальных пептидов, таких как ангиогенин, кателицидин и дефензин эпителиальными клетками кишечника, клетками Панета и интраэпителиальными лимфоцитами [37].

Метаанализ 18 РКИ подтверждает терапевтическую роль витамина D в качестве дополнительного лечения ВЗК, поскольку добавление витамина D было связано со снижением частоты рецидивов [38]. Более того, недавнее пилотное клиническое

испытание показало, что введение 380 000 МЕ перорально вводимой добавки 25(OH)D пациентам с БК увеличивает количество потенциально полезных бактериальных штаммов [39].

Таким образом, улучшение статуса витамина D у пациентов с ВЗК необходимо не только для модуляции иммунного ответа, но и для улучшения микробиоты кишечника. Поскольку пациенты с ВЗК не могут эффективно усваивать витамин D им показано добавление витамина D в 2–3 раза более высокой дозе для достижения нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Адекватное добавление витамина D при ВЗК необходимо не только для снижения риска остеопороза, остеопении и переломов, но и считается дополнительным иммуномодулирующим средством, снижающим активность ВЗК [32–39].

Ревматоидный артрит

РА представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание суставов, характеризующееся циркуляцией аутоантителами, таких как ревматоидный фактор (РФ), который представляет собой иммуноглобулин, продуцируемый против Fc-части IgG и антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду (анти-ЦЦП). Пациенты с РА имеют более низкие уровни кальцидиола в сыворотке, кроме того описана отрицательная связь уровней кальцидиола с активностью РА (табл. 2) [49–54].

В нескольких исследованиях было показано, что низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови связаны с повышенным риском РА [49–54]. Merlino и соавт. показали, что женщины с высоким уровнем потребления витамина D имели на 33% ниже риск развития РА по сравнению с женщинами с низким уровнем потребления витамина D [50]. В некоторых исследованиях также сообщалось о связи меж-

ду низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и более высокой активностью заболевания [50–52]. С одной стороны, данную ассоциацию проще объяснить тем фактом, что эти пациенты, как правило, имеют ограниченную физическую активность и инсоляцию, однако, считается, что витамин D и его метаболиты обладают терапевтической активностью против РА, подавляя Th-1 и Th-17 ответ и усиливая активность Т-reg [53]. Повышенная экспрессия Th-1 и Th-17, а также дисфункция Treg играют решающую роль в запуске хронического синовиального воспаления и симметричного полиартрита, наблюдаемого при РА [54–56].

Эффективность витамина D и его метаболитов в качестве дополнительного лечения РА неоднородна в ходе клинических испытаний. Gorinath и соавт. продемонстрировали, что ежедневный прием 500 МЕ витамина D3 вместе с модифицирующими

Таблица 2
Влияние генетических вариантов гена *VDR* на течение ревматоидного артрита
Table 2.
The effect of genetic variants of the *VDR* gene on the course of rheumatoid arthritis

Полиморфизм	Н-число исследований, случай/контроль	Страна/год	Дизайн исследования	Ассоциации	Ссылка
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>TaqI</i> rs731236	N=12, 1703/2635	Азия, 2011	Метаанализ	Генетический риск: <i>FokI</i> FF (OR = 1,762); <i>TaqI</i> Аллель Т (OR = 1,397), ТТ (OR = 1,643), ТТ vs tt (OR = 1,899) по ТТ vs Tt (OR = 1,450) Протективная роль: <i>BsmI</i> аллель В (OR = 0.779), Bb vs bb (OR=0.719)	[61]
<i>ApaI</i> rs7975232 <i>TaqI</i> rs731236	106/179	Тунис, 2014	Случай-контроль	Не найдено ассоциаций	[62]
<i>FokI</i> rs2228570	448/704	Канада, 2012	Случай-контроль	Генетический риск: <i>FokI</i> генотип FF vs Ff (OR=1.5)	[63]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410	108/152	Тунис, 2012	Случай-контроль	Генетический риск: <i>FokI</i> аллель F (OR = 1.82)	[64]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>TaqI</i> rs731236	N=7, 923/912	Европа, 2016	Метаанализ	Генетический риск: <i>FokI</i> аллель F (OR = 1.402)	[65]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>TaqI</i> rs731236	100/100	Франция, 2015	Семейный дизайн	Генетический риск: <i>FokI</i> FF генотип (45% vs. 30%, $p=0.01$)	[66]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>ApaI</i> rs7975232 <i>TaqI</i> rs731236	105/80	Египет, 2015	Случай-контроль	Генетический риск: <i>BsmI</i> GG генотип (OR = 2.704); <i>ApaI</i> GG и GT генотипы (OR = 0.224); <i>TaqI</i> TT генотип (OR = 2.366)	[67]
<i>TaqI</i> rs731236	184/200	Иордания, 2018	Случай-контроль	Низкий уровень кальцидиола: <i>TaqI</i> TT генотип пациентов с РА (11.67 ± 3.24 нг/мл) vs <i>TaqI</i> TT генотип контроль (21.23 ± 3.43 нг/мл) ($p=0.04$)	[68]
<i>BsmI</i> rs1544410	200/150	Египет, 2013	Случай-контроль	Низкая МПК: <i>BsmI</i> BB генотип ($p=0.0001$)	[64]
<i>BsmI</i> rs1544410 <i>ApaI</i> rs7975232 <i>TaqI</i> rs731236	120	Испания, 2001	Поперечное	Раннее начало РА: <i>TaqI</i> tt генотип (28.80 ± 9.88 лет) vs Tt (44.29 ± 15.51 лет) и TT генотип (43.90 ± 11.75 лет) ($p=0.04$)	[69]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>ApaI</i> rs7975232	40	Италия, 2016	Поперечное	Высокая МПК: <i>TaqI</i> tt генотип (4.7%) vs TT генотип (0.1%) ($p<0.05$)	[68]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>ApaI</i> rs7975232 <i>TaqI</i> rs731236	40 РА+остеопороз, 88 РА без ОП, 30 постменопаузальный ОП, 150 контроль	Египет, 2014	Случай-контроль	Высокая частота РА: <i>ApaI</i> aa генотип ($p=0.0042$); <i>TaqI</i> TT генотип ($p<0.001$). Генетический риск РА: <i>BsmI</i> b аллель (OR=2.2); <i>TaqI</i> T аллель (OR=2.26). Высокая частота ОП+РА: <i>FokI</i> Ff генотип ($p=0.024$)	[70]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>TaqI</i> rs731236	30/128	Иран, 2019	Случай-контроль	Генетический риск РА: <i>FokI</i> Ff генотип (OR = 1.68) vs FF, Ff и ff генотипы (OR=1.86) vs FF, f аллель ($p=0.01$); <i>TaqI</i> Tt и TT генотипы (OR = 1.79), T аллель ($p=0.01$).	[71]
<i>FokI</i> rs2228570 <i>BsmI</i> rs1544410 <i>ApaI</i> rs7975232	N=23,	2020	Метаанализ	Протективное влияние: <i>FokI</i> ff и Ff генотипы (OR=0.74); <i>ApaI</i> Aa vs AA (OR = 0.76); <i>TaqI</i> tt и Tt генотипы (OR=0.50); Генетический риск РА: <i>BsmI</i> bb и Bb генотипы (OR= 1.82); Аллель b (OR = 1.59).	[72]

болезнь противоречивыми препаратами (DMARD) и кальцием приводит к более сильному обезболиванию, чем у пациентов, не получающих витамина D3 [57].

В целом, существуют убедительные доказательства того, что увеличение потребления витамина D для поддержания оптимального уровня 25(OH) D 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) в сыворотке крови в предпочтительном диапазоне может снизить риск РА. Однако до сих пор недостаточно доказательств, чтобы обосновать, может ли добавление витамина D в какой-либо форме улучшить исходы РА.

Таким образом, в настоящее время происходит уточнение молекулярных механизмов терапевтического эффекта витамина D и его метаболитов, а также разработка терапевтических стратегий на фоне заболеваний с аутоиммунным характером воспаления.

Дефицит кальцидиола в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и среди населения, в целом, можно объяснить несколькими факторами, включая низкую инсоляцию, пигментацию кожи, использование солнцезащитных кремов, дефицит нутриентов, возраст, использование глюкокортикоидов и генетическая предрасположенность [58]. Активно обсуждается роль функциональных SNP в VDR ((FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs1544410), ApaI и TaqI (rs731236)), связанных с генетическим риском и наиболее значимыми клиническими признаками РА, СКВ, РС (табл. 2).

РА является «лидером» среди диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), а особенности его течения, ответ на терапию и прогноз делают актуальным продолжение исследований

в области изучения экзогенных факторов (статус витамина D) и эндогенных факторов (генетическая предрасположенность, в частности, SNP в VDR) прогрессирования РА.

Результаты генетических исследований, опубликованные в метаанализах, демонстрируют наличие ассоциаций основных клинических проявлений с минорными генотипами и аллелями основных изучаемых генетических вариантов гена VDR на фоне аутоиммунного, лимфопролиферативного и метаболического воспаления (табл. 3).

Этиология и прогрессирование аутоиммунных заболеваний многофакторны и сложны. Генетические факторы и факторы окружающей среды, в частности, нутриенты, обсуждаются в качестве объяснения патофизиологического развития аутоиммунитета. Витамин D регулирует рост и дифференциацию различных клеток иммунной системы, таких как макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки, которые способны экспрессировать рецептор витамина D (VDR), продуцировать активную форму $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и отвечать на нее. Эпидемиологические исследования показывают высокую распространенность дефицита витамина D при аутоиммунных заболеваниях, а также связь низкого уровня кальцидиола с нарастанием клинической активности и прогрессированием СД 1 типа, ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), рассеянного склероза (РС) и других аутоиммунных заболеваний. Экспериментальные исследования на мышах с использованием добавок холекальциферола описали иммуномодулирующие свойства витамина D при аутоиммунных заболеваниях.

Таблица 3
Ассоциации между генетическими вариантами гена VDR и моделями воспаления
Примечание:
ОЖ – ожирение, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, ИР – инсулинорезистентность
Table 3.
Associations between genetic variants of the VDR gene and inflammation patterns

Полиморфизм	N-число исследований, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)						
Воспаление на примере онкологических заболеваний									
BsmI (rs1544410) [41]	N=13, 10267/11489	Bb vs bb	0,89 (0,77–1,03)						
		BB vs bb	1,00 (0,87–1,16)						
		BB+Bb vs bb	0,92 (0,79–1,07)						
		BB vs Bb+bb	1,02 (0,94–1,11)						
Аутоиммунное воспаление на примере СД 1 типа									
FokI (rs2228570) [73]	N=29 исследований, 3723/5578 Европейцы: 3723/5578 Африканцы: 1107/1272	Европейцы: ff + Ff vs. FF Ff vs. FF	0,86, (0,74–1,00) 0,86, (0,75–0,99)						
		Африканцы: ff + Ff vs. FF ff vs. Ff + FF f vs. F ff vs. FF Ff vs. FF	2,06, (1,20–3,53) 2,14, (1,03–4,43) 1,17, (1,06–2,97) 3,11, (1,44–6,69) 1,81, (1,13–2,91)						
		TaqI (rs731236) [73]	N=20 исследований, 1837/1895	tt + Tt vs. TT tt vs. Tt + TT t vs. T tt vs. TT Tt vs. TT	1,06 (0,78–1,45) 0,91 (0,66–1,26) 1,02 (0,81–1,29) 0,90 (0,58–1,39) 1,12 (0,84–1,49)				
				BsmI (rs1544410) [73]	N=34 исследования, 4826 / 7159 Американцы: 463/479	bb + Bb vs. BB bb vs. Bb + BB b vs. B bb vs. BB Bb vs. BB	0,57 (0,39–0,84) 0,62 (0,41–0,94) 0,66 (0,54–0,81) 0,52 (0,34–0,80) 0,66 (0,41–1,05)		
						ApaI (rs7975232) [73]	N=24 исследования, 2436/4074	aa+Aa vs. AA aa vs. Aa+AA a vs. A aa vs. AA Aa vs. AA	1,03 (0,82–1,29) 1,03 (0,90–1,17) 1,05 (0,90–1,23) 1,02 (0,77–1,33) 0,91 (0,80–1,04)

Таблица 3
Продолжение

Полиморфизм	N-число исследований, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)
Метаболическое воспаление на примере СД 2 типа и ожирения			
BsmI (rs1544410), [74]	570 случаев ОЖ	b	p=0,04 (ОЖ) p=0,08 (ИМТ) p=0,57 (ОТ)
BsmI (rs1544410), [75]	891 случай ОЖ 627 случаев СД 2 типа	b	p=0,028 (ОЖ) p<0,001 (СД2)
BsmI (rs1544410), [76]	300 случаев ОЖ	b	p=0,04 (ОЖ) p=0,02 (ИМТ)
BsmI (rs1544410), [77]	319 случаев (дети) ОЖ	b	p=0,02 (ИМТ)
BsmI (rs1544410), [78]	176 случаев ОЖ	B	p=0,028 (ИМТ) p=0,03 (ОТ)
BsmI (rs1544410), [79]	198 случаев ОЖ	B	
BsmI (rs1544410), [80]	200 СД 2 типа	b	p=0,001 (СД2)
BsmI (rs1544410), [81]	355 СД 2 типа	B	p=0,031 (СД2)
BsmI (rs1544410), [82]	1545 СД 2 типа	B	p<0,005 (СД2)
BsmI (rs1544410), [83]	404 СД 2 типа	b	p=0,015 (СД2)
BsmI (rs1544410), [84]	4563 СД 2 типа	b	p> 0.05 (СД2)
TaqI (rs731236), [85]	891 случай ОЖ	t	p=0,009 (ОЖ)
TaqI (rs731236), [86]	300 случаев ОЖ	t	p=0,04 (ОЖ) p=0,048 (ИМТ)
TaqI (rs731236), [87]	80 случаев СД 2 типа	t	p< 0.05 (СД2)
ApaI (rs7975232), [88]	882 случая ОЖ	a	p=0,003 (ОТ)
ApaI (rs7975232), [89]	319 случаев ОЖ	a	p>0,05 (ИМТ)
ApaI (rs7975232), [90]	140 случаев ОЖ	A	p=0,036 (ОЖ)
ApaI (rs7975232), [91]	171 СД 2 типа	a	p=0,006 (ИР)
FokI (rs2228570), [92]	302 случая ОЖ	f	p=0,01 (ИМТ)
FokI (rs2228570), [93]	570 случаев СД 2 типа	f	p=0,02 (СД2)
FokI (rs2228570), [86]	310 случаев СД 2 типа	f	p=0,04 (СД2)
FokI (rs2228570), [87]	355 случаев СД 2 типа	f	p=0,0007 (СД2)
FokI (rs2228570), [88]	4077 случаев СД 2 типа	f	p< 0.001 (СД2)

25(OH)D и VDR при микробной модели воспаления

Помимо доказанной роли витамина D в костном метаболизме, иммунном реагировании, что было показано на примере аллергической и аутоиммунной модели воспаления, 25(OH)D является важным фактором антимикробной активности [94–96]. При дефиците витамина D макрофаги не могут продуцировать достаточное количество антимикробных пептидов, что может быть связано с особенностями течения инфекционно-воспалительных заболеваний [95].

На сегодняшний день показано, что 25(OH)D является фактором пролиферации, роста и дифференцировки альвеолярного и бронхиального эпителия [96]. В метаанализах было показано, что низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с неблагоприятными исходами и заболеваемостью острыми респираторными инфекциями, такими как внебольничная пневмония [97], респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ) и другие респираторные вирусные инфекции [98], в том числе, COVID-19 [99].

При муковисцидозе показано влияние низкого уровня кальцитриола на частоту легочных обостре-

ний, нутритивный статус, функцию легких, уровень антимикробных пептидов и цитокиновый каскад [100].

Связь полиморфизмов гена VDR продемонстрирована для многих легочных заболеваний в основе патогенеза которых лежит как острое (бронхиолиты РСВ, РВ-этиологии, COVID-19, пневмонии), так и хроническое (туберкулез, муковисцидоз) микробное воспаление [94–106].

Экспрессия гена VDR на различных иммунных клетках, включая активированные CD4 + и CD8 + Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки расширяет влияние комплекса 25(OH)D и VDR на экспрессию более 900 генов, в том числе генов цитокинов [101]. Такое широкое влияние гена VDR задействует его совместно с кальцитриолом в патогенезе различных микробно-воспалительных заболеваний, в частности, пиелонефрита, респираторных инфекций, пневмонии, муковисцидоза, остеомиелита, сепсиса [94–106] (табл. 3).

Туберкулез

В начале 1900-х годов Финсен сделал наблюдение, что воздействие солнечного света резко улучшает течение кожных поражений при туберкулезе (ТБ) (*lupus vulgaris*), и в 1903 году получил Нобелевскую премию за данное открытие. Это привело к тому,

что солярии стали эффективным средством лечения туберкулеза [106]. В настоящее время туберкулез продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения и является одной из основных причин заболеваемости и смертности во многих

развивающихся странах [107]. Латентный ТБ – это состояние, когда иммунный ответ хозяина способен контролировать образование гранулем, которые поглощают микобактерии в попытке контролировать их распространение. Как только гранулема не может ограничить распространение микобактерий, у пациентов появляются симптомы и диагностируется активный ТБ [108]. Витамин D играет важную роль в патогенезе гранулематозного воспаления при ТБ. Активированные макрофаги и моноциты в ответ на воздействие антигена продуцируют $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который затем индуцирует выработку кателицидина, ответственного за уничтожение *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [109]. В многочисленных исследованиях сообщалось о низких уровнях сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с активным ТБ. В РКИ, проведенном Aibana и соавт., у лиц с низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ риск развития активного ТБ повышался на 63% [110]. Метаанализ, проведенный той же группой ученых, включил данные семи РКИ и показал увеличение риска реализации ТБ на 48% на фоне дефицита витамина D [110]. Считается, что связь между дефицитом витамина D и ТБ является двунаправленной [111]. При активном гранулематозном воспалении увеличение циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, продуцируемого активированными макрофагами и моноцитами, приводит к усилению экспрессии CYP24A1, кодирующего фермент 25-гидрокси-витамин D-24-гидроксилазу, который в свою очередь превращает $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в водорастворимые неактивные карбоновые кислоты [112]. Более того, на уровне $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке

Инфекции мочевой системы

Сообщалось о дефиците витамина D у детей и взрослых с сепсисом, внебольничной пневмонией, гриппом, остеомиелитом и другими микробно-воспалительными заболеваниями [119]. Показан протективный эффект кальцидиола в отношении инфекций мочевой системы (ИМС) и пиелонефрита. В экспериментальных условиях было продемонстрировано увеличение экспрессии рецепторов кателицидина на клеточных линиях мочевого пузыря человека после обработки витамином D, авторы исследования обсуждают, что усиление антимикробного эффекта путем стимуляции синтеза антибактериальных пептидов – кателицидина и β -дефензина с помощью витамина D могут оказаться полезными в условиях растущей антибиотикорезистентности [119]. В течение последних лет в мире опубликовано множество работ, демонстрирующих протективный $25(\text{OH})\text{D}$ в отношении

Сепсис и тяжелые заболевания

Сепсис и системный воспалительный ответ является основной причиной смерти среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [122]. Многочисленные РКИ свидетельствуют о связи между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и возникновением сепсиса, а также повышенной заболеваемостью, смертностью и длительным пребыванием

крови могут влиять противотуберкулезные препараты и сопутствующие препараты, такие как антиретровирусные препараты, которые часто используются для лечения сопутствующей ВИЧ-инфекции [113]. Кроме того, увеличение риска ТБ на фоне дефицита витамина D можно объяснить недостаточным количеством субстрата $25(\text{OH})\text{D}$, необходимого для превращения в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, чтобы стимулировать гранулематозный иммунный ответ против МБТ. На сегодняшний день эффективность добавок витамина D в качестве дополнительного лечения туберкулеза остается неясной, поскольку РКИ демонстрируют противоречивые результаты. Так, ряд РКИ подтверждает влияние витамина D на улучшение результатов лечения, сокращения сроков конверсии мазка, конверсии посева, сокращения времени до посева мокроты и улучшение клинических и рентгенологических данных [114–116], в то время как другие РКИ не обнаружили влияние витамина D на течение ТБ [117, 118].

Помимо фенотипических влияний, показано влияние гена *VDR* на течение ТБ, повышение эффективности диагностики, в том числе туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБМЛУ) у обладателей генотипа *tt* полиморфизма *TaqI* rs731236 (табл. 3).

Подводя итог, необходимо сказать, что витамин D необходим для регуляции воспалительной реакции организма на ТБ. Дефицит витамина D связан с повышенным риском развития активной ТБ инфекции, а полиморфизмы гена *VDR* модифицируют течение болезни.

риска ИМС, так, Deng и соавторы в метаанализе, опубликованном в 2019 году, показали 3-кратное увеличение риска ИМС при наличии дефицита $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл, другой метаанализ демонстрирует даже большее (в 3,5 раза) увеличение риска ИМС среди обследованных с дефицитом витамина D, причем более выражен дефицит $25(\text{OH})\text{D}$ на фоне инфекции у женщин [120]. Уровень витамина D был связан и с локализацией очага воспаления в мочевой системе, так при пиелонефрите концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ была ниже по сравнению с его уровнем при цистите [121]. Кроме того, реципиенты почечного трансплантата с ИМС чаще имеют дефицит витамина D. Yang Jianhuan и соавт. показали пятикратное возрастание риска ИМС на фоне дефицита $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл и снижение риска ИМС у детей первого года жизни, принимающих витамин D [121] (табл. 3, 4).

в ОРИТ у пациентов с сепсисом и другими критическими состояниями [123, 124]. Связь может быть объяснена эффектами $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и способствует антибактериальному ответу в рамках врожденного иммунитета [125]. Кроме того, витамин D3 и его метаболиты могут оказывать негеномное действие на эндотелиальные клетки,

предотвращая повышенную проницаемость сосудов микроциркуляторного русла [126]. Также возможно, что низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови при сепсисе и критических заболеваниях могут быть вызваны внесосудистой потерей витамина D-связывающего белка и повышением активности 25-гидроксилазы D-24-гидроксилазы из-за системного воспаления [127–129]. РКИ, изучающие влияние витамина D на клинические и биохимические исходы при сепсисе, демонстрируют неоднородные результаты. Показано, что однократное энтеральное введение 400 000 МЕ витамина D3 пациентам с сепсисом по сравнению с плацебо повышает уровень кателицидина в сыворотке крови [130]. В то же время аналогичный эффект не наблюдался при внутривенном введении 2 мкг 1,25(OH)₂D₃ пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком [131]. В другом плацебо-контролируемом РКИ энтерально вводили 540 000 МЕ витамина D3 с последующими ежемесячными поддерживающими дозами 90 000 МЕ в течение 5 месяцев при дефиците витамина D <20 нг/мл 475 пациентам в критическом состоянии и наблюдали значительное снижение госпитальной смертности в подгруппе из 200 пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (<12 нг/мл, OR 0,56; 95% CI: 0,35–0,90) [132]. В ретроспективном анализе после исключения пациентов, которые умерли или

были выписаны в течение 7 дней после включения в исследование, добавление витамина D было связано со снижением 28-дневной смертности у оставшихся 410 пациентов (OR 0,58; 95% CI: 0,35–0,97) [133]. Другое пилотное исследование, в котором однократно вводили энтеральную дозу 500 000 МЕ или 250 000 МЕ витамина D3 или плацебо 31 пациенту с дефицитом витамина D, получавшему ИВЛ, наблюдалось сокращение продолжительности пребывания в больнице по сравнению с группой плацебо [134]. Тем не менее, в более крупном РКИ, в котором однократно вводили 540 000 МЕ витамина D3 или плацебо 1360 тяжелобольным пациентам, влияние приема витамина D3 на смертность и другие клинические исходы не наблюдалось [135].

На основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что тяжелобольные пациенты имеют очень высокий риск дефицита витамина D, поэтому должны проходить обследование и получать коррекцию статуса витамина D. Имеются убедительные доказательства потенциальной пользы купирования дефицита витамина D в отношении клинических и биохимических исходов для тяжелых пациентов с неконтролируемым микробным воспалением. Однако рутинное добавление витамина D до сих пор не является общепринятым из-за противоречивых результатов клинических исследований.

Острая респираторно-вирусная инфекция и COVID-19

Известно, что вспышки острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) носят периодический характер и обычно происходят зимой в более высоких широтах [136]. Одно из предлагаемых объяснений состоит в том, что сезонная вспышка может быть вызвана сезонными колебаниями уровня 25(OH)D, которые достигают самых низких значений зимой [136]. Несколько исследований подтвердили эту гипотезу, поскольку сообщили о независимой связи между низким уровнем сывороточного 25(OH)D с частотой и тяжестью инфекции дыхательных путей у детей и взрослых [137, 138]. Проспективное когортное исследование с участием здоровых взрослых показало двукратное снижение риска развития ОРВИ среди обследованных с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ≥38 нг/мл [139]. В исследовании «случай-контроль» с участием детей в возрасте до 2 лет сообщается, что у детей, нуждающихся в госпитализации по поводу ОРВИ, вероятность дефицита витамина D в 1,7 раза выше, чем у детей с ОРВИ легкой степени [138]. Это указывает на протективное влияние нормального статуса витамина D в отношении ОРВИ. 1,25(OH)₂D проявляет противовирусную активность и модулирует воспалительный ответ на вирусную инфекцию, стимулируя высвобождение кателицидина, модулируя экспрессию толл-подобных рецепторов и функцию НК-клеток, а также подавляя сверхэкспрессию провоспалительных цитокинов [140]. Недавний метаанализ 25 РКИ показал, что добавление витамина D2 или D3 может защитить от развития ОРВИ дыхательных путей по сравнению с плацебо (OR 0,88; 95% CI: 0,81–0,96) [141]. Пандемия COVID-19, высокий уровень заболеваемости и смертности, наблюдаемый у афроамериканцев и лиц с ожирением,

предполагает возможное влияние витамина D на реакцию и восприимчивость к инфекции [142, 143]. Помимо иммуномодулирующих и противовирусных эффектов, 1,25(OH)₂D специфически действует как модулятор пути ренин-ангиотензина и подавляет экспрессию ангиотензинпревращающего фермента-2, который служит рецептором клетки-хозяина, опосредующим заражение SARS-CoV-2 [144]. Поэтому предполагается, что добавление витамина D может снизить риск и тяжесть инфекции COVID-19 [145, 146]. Хотя эффективность витамина D при COVID-19 все еще неясна, тем не менее рекомендуется поддерживать адекватное потребление витамина D для достижения желаемого уровня 25(OH)D в сыворотке крови 40–60 нг/мл, чтобы минимизировать риск и тяжесть COVID-19.

Хорошо известно, что в среднем примерно 40% детей и взрослых во всем мире имеют уровни циркуляции 25(OH)D <20 нг/мл и примерно 60% <30 нг/мл [147]. Таким образом, пациенты, поступающие в стационары с COVID-19, могут иметь дефицит или недостаточность витамина D. Поэтому исследователи предлагают в качестве стандарта лечения использовать как минимум одну разовую дозу витамина D в размере 50 000 МЕ для всех пациентов с COVID-19 сразу после госпитализации. Пациентам, которые интубированы и получают энтеральное питание через зонд или гастростому следует вводить жидкую форму витамина D ежедневно и лечить дефицит витамина D.

Таким образом, исследователями предлагаются различные терапевтические стратегии по нормализации статуса витамина D, зависящие прежде всего от характера воспалительного ответа, являющегося основой патогенеза той или иной патологии.

Таблица 4
Влияние витамина D и гена VDR на течение микробных и вирусных инфекционных заболеваний
Table 4.
The effect of vitamin D and the VDR gene on the course of microbial and viral infectious diseases

Полиморфизм	Заболевание	N-количество, случай/контроль	Сравнение генотип/аллель	OR (95% CI)	p
FokI (rs731236) [104]	Остеомиелит, взрослые	233/200	C vs T	1.83 (1.01–3.32)	0,044
		CC vs TC+TT	1.89 (1.01–3.56)	0,05	
FokI (rs2228570) [104]		C vs T	1.35 (1.03–1.76)	0,029	
		CC vs TC+TT	1.56 (1.02–2.50)	0,042	
FokI (rs2228570) [96]	Внебольничная пневмония (ВП), дети	160 с ВП/160 контроль	CT vs CC+TT	2.06 (1.25–3.39)	0,001
		T vs C	1,45 (1.06–2.00)	0,02	
TaqI rs731236 [148]	Туберкулез	103/206	Tt vs TT	4,28 (1.88–9.75)	0,001
TaqI rs731236 [149]	Туберкулез, метаанализ ТБМЛУ	1126 пациентов	tt vs TT	8,09 (1.39–47.09)	0,001
			tt	2,14 (1.11–5.18)	0,003
Эффекты витамина D					
Дизайн	Клинический эффект			OR (95% CI)	Ссылка
Метаанализ, 46 РКИ, 75 541 участник	Снижение частоты респираторных инфекций при ежедневном приеме 400–1000 МЕ			0,78 (0,65–0,94)	[99]
Метаанализ, туберкулез, 1787 участников	Прием витамина D улучшает диагностику ТБ Увеличивается количество лимфоцитов Улучшение рентгенологической картины			p=0,007 p=0,003 p=0,01	[150]
Пиелонефрит РКИ 258/214	Прием витамина D усиливает выработку кателицидина Снижает риск инфекций мочевых путей			p=0,001	[94]
Метаанализ, 9 РКИ, n=1921	Увеличение частоты ИМС на фоне дефицита витамина D			3,01 (2.31–3.91)	[96]
РКИ, 82/64	Увеличение частоты ИМС на фоне дефицита витамина D			3,50 (1.62–7.57), p=0.001	[120]
ИМС, РКИ 238/132	Дефицит кальцидиола увеличение риска ИМС Снижение частоты ИМС у детей 0–12 месяцев на фоне саплиментации витамином D			5.62, (1.47–21.48), p=0.012 0.29, (0.15–0.59); p=0.001	[121]
РКИ, сепсис, n=475	Снижение летальности в группе 200 больных с тяжелым дефицитом витамина D (<12 нг/мл)			0,56; 95% CI: 0,35–0,90	[95]
РКИ, сепсис, n=410	Добавление витамина D было связано со снижением 28-дневной смертности			0,58; 95% CI: 0,35–0,97	[145]
Микробная модель воспаления: муковисцидоз, пневмония, остеомиелит					
↓ уровень 25(OH)D	Увеличение летальности при пневмонии Снижение функции легких при МВ Рецидивирование обострений при остеомиелите				[102–105]

Закключение

По результатам многочисленных и отечественных и зарубежных исследований, дефицит витамина D – нередкое явление даже среди здоровых людей, тем более среди пациентов с хроническими заболеваниями. В то же время, говоря об обеспеченности витамином D и ее генетическом контроле, остается нерешенной проблемой неполной информации из-за данных, полученных при изучении ограниченных групп пациентов, как правило, с одной патологией, без учёта сезона года и возраста обследуемых.

Поэтому исследования, направленные на изучение обеспеченности 25(OH)D и генетического контроля метаболизма витамина D с учетом наличия или отсутствия патологических состояний, сезона года и продолжительности солнечного сияния, возраста обследуемых необходимы, поскольку позволят перевести профилактику и лечение недостаточности 25(OH)D на качественно новый, пациент-ориентированный уровень. Особенно это важно, учитывая недостаточный синтез как в организме человека, так и дефекты нутритивного пути поступления 25(OH)D, регистрируемые во всем мире.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках НИР «Закономерности и механизмы снижения минеральной плотности кости у здоровых детей и при различных моделях воспаления (микробно-воспалительной, аллергической, метаболической и аутоиммунной). Совершенствование профилактики и терапии в реальной клинической практике», номер госрегистрации 121122200169–1

ВКЛАД АВТОРОВ.

Е. В. Лошкова – научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, техническое оформление. Обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е. И. Кондратьева – разработка научной концепции публикации, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

А. И. Хавкин – обсуждение рукописи.

Е. К. Жекайте – обсуждение рукописи.

Ю. В. Котова – обсуждение рукописи.

М. И. Ерохина – обсуждение рукописи.

Е. А. Яблокова – обсуждение рукописи.

Ю. Л. Мельяновская – обсуждение рукописи.

В. А. Желев – контроль выполняемости.

Литература | References

- Kaminsky LW, Al-Sadi R and Ma TY. IL-1b and the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier. *Front Immunol.* 2021;12:767456. doi: 10.3389/fimmu.2021.767456
- Delbue D, Cardoso-Silva D, Branchi F, Itzlinger A, Letizia M, Siegmund B, Schumann M. Celiac Disease Monocytes Induce a Barrier Defect in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 9;20(22):5597. doi: 10.3390/ijms20225597.
- Xiong H, Zhang HT, Xiao HW, Huang CL, Huang MZ. Serum Metabolomics Coupling With Clinical Laboratory Indicators Reveal Taxonomic Features of Leukemia. *Front Pharmacol.* 2022 May 26;13:794042. doi: 10.3389/fphar.2022.794042.
- Jiménez-Morales S, Aranda-Urbe IS, Pérez-Amado CJ, Ramírez-Bello J, Hidalgo-Miranda A. Mechanisms of Immunosuppressive Tumor Evasion: Focus on Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol.* 2021 Nov 18;12:737340. doi: 10.3389/fimmu.2021.737340.
- Kuzilková D, Bugarin C, Rejlova K, Schulz AR, Mei HE, Paganin M, Biffi A, Biondi A, Kalina T, Gaipa G. Either IL-7 activation of JAK-STAT or BEZ inhibition of PI3K-AKT-mTOR pathways dominates the single-cell phosphosignature of *ex vivo* treated pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Haematologica.* 2022 Jun 1;107(6):1293–1310. doi: 10.3324/haematol.2021.278796.
- Averna M, Melotti P, Sorio C. Revisiting the Role of Leukocytes in Cystic Fibrosis. *Cells.* 2021 Dec 1;10(12):3380. doi: 10.3390/cells10123380.
- Saluzzo F, Riberi L, Messore B, Loré NI, Esposito I, Bignamini E, De Rose V. CFTR Modulator Therapies: Potential Impact on Airway Infections in Cystic Fibrosis. *Cells.* 2022 Apr 6;11(7):1243. doi: 10.3390/cells11071243.
- Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jun 9;7(1):182. doi: 10.1038/s41392-022-01036-5.
- Yan Z, Wang G, Shi X. Advances in the Progression and Prognosis Biomarkers of Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 21;12:785375. doi: 10.3389/fphar.2021.785375.
- Kongtasai T, Paepé D, Meyer E, Mortier F, Marynissen S, Stammeleer L, Defauw P, Daminet S. Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2022 Mar;36(2):379–396. doi: 10.1111/jvim.16377.
- Lousa I, Reis F, Santos-Silva A, Belo L. The Signaling Pathway of TNF Receptors: Linking Animal Models of Renal Disease to Human CKD. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 18;23(6):3284. doi: 10.3390/ijms23063284.
- Manuel SS, Luis GM. Nutrition, Obesity and Asthma Inception in Children. The Role of Lung Function. *Nutrients.* 2021 Oct 28;13(11):3837. doi: 10.3390/nu13113837.
- Meeks KAC, Bentley AR, Gouveia MH, Chen G, Zhou J, Lei L, Adeyemo AA, Doumatey AP, Rotimi CN. Genome-wide analyses of multiple obesity-related cytokines and hormones informs biology of cardiometabolic traits. *Genome Med.* 2021 Oct 7;13(1):156. doi: 10.1186/s13073-021-00971-2.
- Cena H, Fiechtner L, Vincenti A, Magenes VC, De Giuseppe R, Manuelli M, Zuccotti GV, Calcaterra V. COVID-19 Pandemic as Risk Factors for Excessive Weight Gain in Pediatrics: The Role of Changes in Nutrition Behavior. A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Nov 26;13(12):4255. doi: 10.3390/nu13124255.
- Herath M, Cohen A, Ebeling PR, Milat F. Dilemmas in the Management of Osteoporosis in Younger Adults. *JBM Plus.* 2022 Jan 19;6(1): e10594. doi: 10.1002/jbm4.10594.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, Harvey N, Kanis J, Leyland S, Low R, McCloskey E, Moss K, Parker J, Paskins Z, Poole K, Reid DM, Stone M, Thomson J, Vine N, Compston J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
- Maurer DJ, Liu C, Xepapadaki P, Stanic B, Bachert C, Finotto S, Gao YD, Graser A, Jartti T, Kistler W, Kowalski M, Lukkarinen H, Pasioti M, Tan G, Villiger M, Zhang L, Zhang N, Akdis M, Papadopoulos NG, Akdis CA. Physical activity in asthma control and its immune modulatory effect in asthmatic preschoolers. *Allergy.* 2022 Apr;77(4):1216–1230. doi: 10.1111/all.15105.
- Liu L, Gao Y, Si Y, Liu B, Liu X, Li G, Wang R. MALT1 in asthma children: A potential biomarker for monitoring exacerbation risk and Th1/Th2 imbalance-mediated inflammation. *J Clin Lab Anal.* 2022 May;36(5): e24379. doi: 10.1002/jcla.24379.
- Liew KY, Koh SK, Hooi SL, Ng MKL, Chee HY, Harith HH, Israf DA, Tham CL. Rhinovirus-Induced Cytokine Alterations With Potential Implications in Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Feb 15;13:782936. doi: 10.3389/fimmu.2022.782936.
- Hypponen, E.; Laara, E.; Reunanen, A.; Jarvelin, M.R.; Virtanen, S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet.* 2001, 358, 1500–1503.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I

- (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999, 42, 51–54.
22. Gabbay, M.A.L.; Sato, M.N.; Finazzo, C.; Duarte, A.J.S.; Dib, S. A. Effect of Cholecalciferol as Adjunctive Therapy With Insulin on Protective Immunologic Profile and Decline of Residual β -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012, 166, 601–607.
 23. Gregori, S.; Giarratana, N.; Smioldo, S.; Uskokovic, M.; Adorini, L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002, 51, 1367–1374.
 24. Lee, S.; Clark, S.A.; Gill, R.K.; Christakos, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: Vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994, 134, 1602–1610.
 25. Treiber, G.; Prietl, B.; Frohlich-Reiterer, E.; Lechner, E.; Ribitsch, A.; Fritsch, M.; Rami-Merhar, B.; Steigleder-Schweiger, C.; Graninger, W.; Borkenstein, M.; et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus—A randomized clinical trial. *Clin. Immunol.* 2015, 161, 217–224.
 26. Gregoriou, E.; Mamais, I.; Tzanetakou, I.; Lavranos, G.; Chrysostomou, S. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev. Diabetes Stud.* 2017, 14, 260–268.
 27. Munger, K.L.; Levin, L.I.; Hollis, B.W.; Howard, N.S.; Ascherio, A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2006, 296, 2832–2838.
 28. Munger, K.L.; Zhang, S.M.; O'Reilly, E.; Hernan, M.A.; Olek, M.J.; Willett, W.C.; Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004, 62, 60–65.
 29. Floreani A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental Basis of Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun; 50(3):287–300.
 30. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2016; 7():697.
 31. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014 Jun 6; 570():108–13.
 32. Yue, B.; Luo, X.; Yu, Z.; Mani, S.; Wang, Z.; Dou, W. Inflammatory Bowel Disease: A Potential Result from the Collusion between Gut Microbiota and Mucosal Immune System. *Microorganisms*. 2019, 7, 440.
 33. Matricon, J.; Barnich, N.; Ardid, D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonsell*. 2010, 1, 299–309.
 34. Nemeth, Z.H.; Bogdanovski, D.A.; Barratt-Stopper, P.; Paglinco, S.R.; Antonioli, L.; Rolandelli, R. H. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*. 2017, 9, e1177.
 35. Gálvez, J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm*. 2014, 2014, 928461.
 36. Gubatan, J.; Moss, A. C. Vitamin D in inflammatory bowel disease: More than just a supplement. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2018, 34, 217–225.
 37. Fletcher, J.; Cooper, S.C.; Ghosh, S.; Hewison, M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019, 11, 1019.
 38. Li, J.; Chen, N.; Wang, D.; Zhang, J.; Gong, X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine* 2018, 97, e12662.
 39. Schäffler, H.; Herlemann, D.P.R.; Klinitzke, P.; Berlin, P.; Kreikemeyer, B.; Jaster, R.; Lamprecht, G. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J. Dig. Dis.* 2018, 19, 225–234.
 40. Höbaus J, Thiem U, Hummel DM, Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jan; 13(1):20–35.
 41. Guo Z, Wen J, Kan Q, Huang S, Liu X, Sun N, Li Z. Lack of association between vitamin D receptor gene FokI and BsmI polymorphisms and prostate cancer risk: an updated meta-analysis involving 21,756 subjects. *Tumor Biology*. 2013; 34(5): 3189–3200.
 42. Bendardaf R, Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Yousuf Guraya S, A AlMadhi S, Abusnana S. Incidence and Clinicopathological Features of Breast Cancer in the Northern Emirates: Experience from Sharjah Breast Care Center. *Int J Womens Health*. 2020 Oct 27;12:893–899. doi: 10.2147/IJWH.S266335.
 43. Narvaez CJ, Matthews D, LaPorta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol*. 2014; 5():213.
 44. Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, Dannecker C, Friese K, Jeschke U. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem Cytochem*. 2012 Feb; 60(2):121–9.
 45. Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, Fiorentino M, Fang F, Lis R, Fiore C, Penney KL, Ma J, Kantoff PW, Stampfer MJ, Loda M, Mucci LA, Giovannucci E. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10; 29(17):2378–85.
 46. Santagata S, Thakkar A, Ergonul A, Wang B, Woo T, Hu R, Harrell JC, McNamara G, Schwede M, Culhane AC, Kindelberger D, Rodig S, Richardson A, Schnitt SJ, Tamimi RM, Ince TA. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest*. 2014 Feb; 124(2):859–70.
 47. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, Aslani S, Mohammadi P, Razi B, Imani D, Yazdchi M, Mikaeili H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020 Aug 8;20(1):121. doi: 10.1186/s12902-020-00575-8.
 48. Ataie-Jafari, A.; Loke, S.C.; Rahmat, A.B.; Larijani, B.; Abbasi, F.; Leow, M.K.; Yassin, Z. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes. *Clin. Nutr*. 2013, 32, 911–917.
 49. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146351.
 50. Merlino, L.A.; Curtis, J.; Mikuls, T.R.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Saag, K. G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004, 50, 72–77.
 51. Lee, Y.H.; Bae, S. C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2016, 34, 827–833.
 52. Kostoglou-Athanassiou, I.; Athanassiou, P.; Lyraki, A.; Raftakis, I.; Antoniadis, C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2012, 3, 181–187.

53. Meena, N.; Singh Chawla, S.P.; Garg, R.; Batta, A.; Kaur, S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2018, 9, 54–58.
54. Aslam, M.M.; John, P.; Bhatti, A.; Jahangir, S.; Kamboh, M.I. Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response. *Biomed. Res. Int.* 2019, 2019, 3494937.
55. Guo, Q.; Wang, Y.; Xu, D.; Nossent, J.; Pavlos, N.J.; Xu, J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018, 6, 15.
56. Kosmaczewska, A.; Swierkot, J.; Ciszak, L.; Wiland, P. The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011, 65, 397–403.
57. Li, S.; Yin, H.; Zhang, K.; Wang, T.; Yang, Y.; Liu, X.; Chang, X.; Zhang, M.; Yan, X.; Ren, Y.; et al. Effector T helper cell populations are elevated in the bone marrow of rheumatoid arthritis patients and correlate with disease severity. *Sci. Rep.* 2017, 7, 4776.
58. Gopinath, K.; Danda, D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Int. J. Rheum. Dis.* 2011, 14, 332–339.
59. Lee Y.H., Bae S.-C., Choi S. J., Ji J. D., Song G. G. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2011;38:3643–3651. doi: 10.1007/s11033–010–0477–4.
60. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(1): e5275.
61. Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmun Rev.* 2018 Jan; 17(1):19–23.
62. Mosaad Y.M., Hammad E.M., Fawzy Z., Abdal Aal I. A., Youssef H. M., ElSaid T.O., Monir R., El-Deek B. S. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. *Hum. Immunol.* 2014;75:452–461. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.009.
63. Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., Postiglione L. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20:4664–4669.
64. Karray E.F., Ben Dhifallah I., Ben Abdelghani K., Ben Ghorbel I., Khanfir M., Houman H., Hamzaoui K., Zakraoui L. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet’s disease in Tunisians. *Jt. Bone Spine.* 2012;79:144–148. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.06.003.
65. Song G.G., Bae S.-C., Lee Y.H. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z. Rheumatol.* 2016;75:322–329. doi: 10.1007/s00393–015–1581–6.
66. Maalej A., Petit-Teixeira E., Michou L., Rebai A., Cornelis F., Ayadi H. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun.* 2005;6:707–711. doi: 10.1038/sj.gene.6364260.
67. Saad M.N., Mabrouk M.S., Eldeib A.M., Shaker O.G. Genetic Case-Control Study for Eight Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2015;10: e0131960. doi: 10.1371/journal.pone.0131960
68. AlHaj-Mahmoud S.A., Fayiz-Atoum M., Al-Houran H.M., Bateineh S., Abderrahman S., Alzoughool F. Vitamin d deficiency and rs731236 (TaqI) vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factors for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Acta Med. Mediterr.* 2018;34:209–213.
69. Garcia-Lozano J.R., Gonzalez-Escribano M.F., Valenzuela A., Garcia A., Núñez-Roldán A. Association Blackwell Science, Ltd of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunogenet.* 2001;28:89–93.
70. Bernardes M., Machado J. C., Gonçalves D. et al. AB0272 BsmI and FokI VDR Gene Polymorphisms Influence Disease Activity in Established Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(Suppl. 2):894. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3913.
71. Kaviani N., Yazdani Y., Hadi B. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms of FokI and TaqI with Rheumatoid Arthritis in North-East of Iran. *Jorjani Biomed. J.* 2019;7:20–29. doi: 10.29252/jorjanibiomedj.7.4.20.
72. Bagheri-Hosseinabadi Z, Imani D, Yousefi H, Abbasifard M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020 Dec;39(12):3555–3569. doi: 10.1007/s10067–020–05143-y.
73. Ahmed A.E., Sakhr H.M., Hassan M.H., El-Amir M.I., Ameen H.H. Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 May 14;12:703–716. doi: 10.2147/DMSO.S201525.
74. Dorjgochoo T, Shi J, Gao YT, Long J, Delahanty R, Xiang YB, Cai Q, Shu XO. Genetic variants in vitamin D metabolism-related genes and body mass index: analysis of genome-wide scan data of approximately 7000 Chinese women. *Int J Obes (Lond).* 2012 Sep; 36(9):1252–5.
75. Vimalaewaran KS, Cavardino A, Berry DJ, Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium., Whittaker JC, Power C, Järvelin MR, Hyppönen E. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. *Int J Obes (Lond).* 2013 Oct; 37(10):1399–406.
76. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73(2):89–99.
77. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, Ansari MG, Alenad A, Alokail MS. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene.* 2014 Jun 1; 542(2):129–33.
78. Al-Hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Al-Bogami SM, Shami AA, Al-Askary AA, Alomery AM, Al-Shehri SS, Dahlawi H, Abdulrazag K, Ali T, Al-Bogami A, Sheshah E, Al-Mutairi A, Al-Suhimi S, Alharb F. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. *Electron Physician.* 2017 Oct; 9(10):5427–5433.
79. Ferrarezi DA, Bellili-Munoz N, Nicolau C, Cheurfa N, Guazzelli IC, Frazzato E, Velho G, Villares S. M. Allelic variations in the vitamin D receptor gene, insulin secretion and parents’ heights are independently associated with height in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2012;61:1413–21.

80. Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Plaksej J, Tworowska U, Jedrzejuk D, Milewicz A, Medras M. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11:134–9.
81. Hasan HA, AbuOdeh RO, Muda WAMBW, Mohamed HJBJ, Samsudin AR. Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome and its components among adult Arabs from the United Arab Emirates. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec; 11 Suppl 2(): S531-S537.
82. Malik R, Farooq R, Mehta P, Ishaq S, Din I, Shah P, Majid S. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Adults With Type 2 Diabetes in the Kashmir Valley. *Can J Diabetes*. 2018;42:251–6
83. Safar HA, Chehadeh SEH, Abdel-Wareth L, Haq A, Jelinek HF, ElGhazali G, Anouti FA. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:119–24.
84. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. 2002;51:356–9.
85. Zhang H, Wang J, Yi B, Zhao Y, Liu Y, Zhang K, Cai X, Sun J, Huang L, Liao Q. BsmI polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes in the Han Chinese population. *Gene*. 2012 Mar 10; 495(2):183–8.
86. Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, Mathiesen EB, Njølstad I, Lochen ML, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Kamycheva E. Genetic Variations in the Vitamin D Receptor Predict Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction in a Community-Based Population: The Tromsø Study. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145359.
87. Mukhopadhyaya PN, Acharya A, Chavan Y, Purohit SS, Mutha A. Metagenomic study of single-nucleotide polymorphism within candidate genes associated with type 2 diabetes in an Indian population. *Genet Mol Res*. 2010;9:2060–8.
88. Bienertova-Vasku J, Zlamal F, Pohorala A, Mikes O, Goldbergova-Pavkova M, Novak J, Splichal Z, Pikhart H. Allelic variants in vitamin D receptor gene are associated with adiposity measures in the central-European population. *BMC Med Genet*. 2017;18:90.
89. Binh TQ, Nakahori Y, Hien VT, Khan NC, Lam NT, Mai le B, Yamamoto S. Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women. *J Genet*. 2011;90:1–9.
90. Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN, Boucher BJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 1998;47:688–90.
91. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:10–5.
92. Angel B, Lera L, Márquez C, Albala C. The association of VDR polymorphisms and type 2 diabetes in older people living in community in Santiago de Chile. *Nutr Diabetes*. 2018 May 25; 8(1):31.
93. Yu F, Cui LL, Li X, Wang CJ, Ba Y, Wang L, Li J, Li C, Dai LP, Li WJ. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25(3): 614–24.
94. Charoengam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
95. McNally JD, Nama N, O’Hearn K, Sampson M, Amrein K, Iliriani K, McIntyre L, Fergusson D, Menon K. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017 Nov 23;21(1):287. doi: 10.1186/s13054–017–1875-y.
96. Awasthi N, Awasthi S, Pandey S. Role of VDR gene polymorphisms with community acquired pneumonia in North Indian children: a case-control study. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2021 Feb 15;12(1):1–8.
97. White J.H. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121:234–238.
98. Marshall B, Bennett N, Smith A, Oh R, Burket J. PURL: Can vitamin D prevent acute respiratory infections? *J Fam Pract*. 2019 May;68(4):230–231.
99. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter J.D. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276–292. doi: 10.1016/S2213–8587(21)00051–6. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798465.
100. Zemb P, Bergman P, Camargo CA Jr. et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep;22:133–134. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006.
101. Sassi F., Tamone C., D’Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10:1656.
102. Tangpricha V, Lukemire J, Chen Y. et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2019 Mar 1;109(3):544–553. doi: 10.1093/ajcn/nqy291.
103. Olszowiec-Chlebna, M., Koniarek-Maniecka, A., Brzozowska, A. et al. Vitamin D inhibits pro-inflammatory cytokines in the airways of cystic fibrosis patients infected by *Pseudomonas aeruginosa*- pilot study. *Ital J Pediatr*. 2019;45: 41. doi: 10.1186/s13052–019–0634-x.
104. Jiang N, Zhao XQ, Qin CH, Hu YJ, Wang L, Xie GP, Wang SN, Chen LG, Yu B. Association of vitamin D receptor gene TaqI, BsmI, FokI and ApaI polymorphisms and susceptibility to extremity chronic osteomyelitis in Chinese population. *Injury*. 2016 Aug;47(8):1655–60. doi: 10.1016/j.injury.2016.06.005.
105. Xie X, Li J, Gu F, Zhang K, Su Z, Wen Q, Sui Z, Zhou P, Yu T. Genetic Determinants for Bacterial Osteomyelitis: A Focused Systematic Review of Published Literature. *Front Genet*. 2021 Jun 17;12:654792. doi: 10.3389/fgene.2021.654792.
106. Floyd, K., Glaziou P., Zumla A., Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir. Med*. 2018; 6: 299–314.
107. Sasindran S.J., Torrelles J.B. Mycobacterium Tuberculosis Infection and Inflammation: What is Beneficial for the Host and for the Bacterium? *Front. Microbiol*. 2011; 2: 2.
108. Aibana O., Huang, C.C., Aboud S. et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019; 16: e1002907.

109. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37: 113–119.
110. Hossein-nezhad, A.; Spira, A.; Holick, M.F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *PLoS ONE*. 2013; 8: e58725.
111. Naik, A.L.; Rajan, M.G.; Manjrekar, P.A.; Shenoy, M.T.; Shreelata, S.; Srikantiah, R.M.; Hegde, A. Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11: BC18–BC22.
112. Nursyam, E.W.; Amin, Z.; Rumende, C.M. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med. Indones.* 2006; 38: 3–5.
113. Mily, A.; Rekha, R.S.; Kamal, S.M.; Arifuzzaman, A.S.; Rahim, Z.; Khan, L.; Haq, M.A.; Zaman, K.; Bergman, P.; Brighenti, S.; et al. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0138340.
114. Martineau, A.R.; Timms, P.M.; Bothamley, G.H.; Hanifa, Y.; Islam, K.; Claxton, A.P.; Packe, G.E.; Moore-Gillon, J.C.; Darmalingam, M.; Davidson, R.N.; et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 242–250.
115. Salahuddin, N.; Ali, F.; Hasan, Z.; Rao, N.; Aqeel, M.; Mahmood, F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: Results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis'. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 22.
116. Daley, P.; Jagannathan, V.; John, K.R.; Sarojini, J.; Latha, A.; Vieth, R.; Suzana, S.; Jeyaseelan, L.; Christopher, D.J.; Smieja, M.; et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15: 528–534.
117. Tukvadze, N.; Sanikidze, E.; Kipiani, M.; Hebbar, G.; Easley, K.A.; Shenvi, N.; Kempker, R.R.; Frediani, J.K.; Mirtskhulava, V.; Alvarez, J.A.; et al. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: A double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 1059–1069.
118. Ganmaa, D.; Munkhzul, B.; Fawzi, W.; Spiegelman, D.; Willett, W.C.; Bayasgalan, P.; Baasansuren, E.; Buyankhishig, B.; Oyun-Erdene, S.; Jolliffe, D.A.; et al. High-Dose Vitamin D(3) during Tuberculosis Treatment in Mongolia. A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 628–637.
119. Sherkatolabbasieh H, Firouzi M, Shafizadeh S, Neko-hid M. Evaluation of the relationship between vitamin D levels and prevalence of urinary tract infections in children. *New Microbes New Infect.* 2020 Jul 7;37:100728. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100728.
120. Deng Qi-Fei, Han Chu, Zhu Wen, Cao Yong-Sheng. Vitamin D and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49:134–142.
121. Yang Jianhuan, Chen Guangdao, Wang Dexuan, Chen Minguang, Xing Chao, Wang Bin. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95: e4137.
122. Rello, J.; Valenzuela-Sánchez, F.; Ruiz-Rodríguez, M.; Moyano, S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv. Ther.* 2017; 34: 2393–2411.
123. de Haan, K.; Groeneveld, A.B.J.; de Geus, H.R.H.; Egal, M.; Struijs, A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2014; 18: 660.
124. Vipul, P.; Shuchi, C.; Avinash, A.; Manish, G.; Sukriti, K.; Ved, P. Correlation of Serum Vitamin D Level with Mortality in Patients with Sepsis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2017; 21: 199–204.
125. Kempker, J.A.; Han, J.E.; Tangpricha, V.; Ziegler, T.R.; Martin, G.S. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatol. Endocrinol.* 2012; 4: 101–108.
126. Gibson, C.C.; Davis, C.T.; Zhu, W.; Bowman-Kirigin, J.A.; Walker, A.E.; Tai, Z.; Thomas, K.R.; Donato, A.J.; Lesniewski, L.A.; Li, D.Y. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. *PLoS ONE*. 2015;10: e0140370.
127. RübSamen, D.; Kunze, M.M.; Buderus, V.; Brauß, T.F.; Bajer, M.M.; Brüne, B.; Schmid, T. Inflammatory conditions induce IRES-dependent translation of cyp24a1. *PLoS ONE*. 2014; 9: e85314.
128. Dahl, B.; Schiodt, F.V.; Ott, P.; Wians, F.; Lee, W.M.; Balko, J.; O'Keefe, G.E. Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 152–156.
129. Kew, R.R. The Vitamin D Binding Protein and Inflammatory Injury: A Mediator or Sentinel of Tissue Damage? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 470.
130. Quraishi, S.A.; De Pascale, G.; Needleman, J.S.; Nakazawa, H.; Kaneki, M.; Bajwa, E.K.; Camargo, C.A., Jr.; Bhan, I. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 1928–1937.
131. Leaf, D.E.; Raed, A.; Donnino, M.W.; Ginde, A.A.; Waikar, S.S. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 533–541.
132. Amrein, K.; Schnedl, C.; Holl, A.; Riedl, R.; Christopher, K.B.; Pachler, C.; Urbanic Purkart, T.; Waltensdorfer, A.; Munch, A.; Warnkross, H.; et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: The VITDAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 1520–1530.
133. Martucci, G.; McNally, D.; Parekh, D.; Zajic, P.; Tuzzolino, F.; Arcadipane, A.; Christopher, K.B.; Dobnig, H.; Amrein, K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: A post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early deaths. *Crit. Care*. 2019; 23: 200.
134. Han, J.E.; Jones, J.L.; Tangpricha, V.; Brown, M.A.; Brown, L.A.S.; Hao, L.; Hebbar, G.; Lee, M.J.; Liu, S.; Ziegler, T.R.; et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 4: 59–65.
135. National Heart, L.; Blood Institute, P.C.T.N.; Ginde, A.A.; Brower, R.G.; Caterino, J.M.; Finck, L.; Banner-Goodspeed, V.M.; Grissom, C.K.; Hayden, D.; Hough, C.L.; et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 2529–2540.

136. Cannell, J.J.; Vieth, R.; Umhau, J.C.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Madronich, S.; Garland, C.F.; Giovannucci, E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134: 1129–1140.
137. Gunville, C.F.; Mourani, P.M.; Ginde, A. A. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2013; 12: 239–245.
138. Ingham, T.R.; Jones, B.; Camargo, C.A.; Kirman, J.; Dowell, A.C.; Crane, J.; Stanley, T.V.; Grimwood, K.; The Whiti Te Ra Study, G. Association of vitamin D deficiency with severity of acute respiratory infection: A case-control study in New Zealand children. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 439.
139. 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: e11088.
140. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. Vitamin D and the anti-viral state. *J. Clin. Virol.* 2011; 50: 194–200.
141. Martineau, A.R.; Jolliffe, D.A.; Hooper, R.L.; Greenberg, L.; Aloia, J.F.; Bergman, P.; Dubnov-Raz, G.; Esposito, S.; Ganmaa, D.; Ginde, A.A.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356: i6583.
142. Fouad, M.N.; Ruffin, J.; Vickers, S.M. COVID-19 is Out of Proportion in African Americans. This Will Come as No Surprise. *Am. J. Med.* 2020; 30411–30413.
143. Dietz, W.; Santos-Burgoa, C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 2020; 28: 1005.
144. Cui, C.; Xu, P.; Li, G.; Qiao, Y.; Han, W.; Geng, C.; Liao, D.; Yang, M.; Chen, D.; Jiang, P. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019; 26: 101295.
145. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H. P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020; 12: 988.
146. Mendy, A.; Apewokin, S.; Wells, A.A.; Morrow, A. L. Factors Associated with Hospitalization and Disease Severity in a Racially and Ethnically Diverse Population of COVID-19 Patients. *medRxiv.* 2020.
147. Hossein-nezhad, A.; Holick, M. F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88: 720–755.
148. Roth DE, Soto G, Arenas F, Bautista CT, Ortiz J, Rodriguez R, Cabrera L, Gilman RH. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 2004 Sep 1;190(5):920–7. doi: 10.1086/423212.
149. Zhang J, Chen C, Yang J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2019 Dec 20;132(24):2950–2959. doi: 10.1097/CM9.0000000000000554.
150. Wu HX, Xiong XF, Zhu M, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2018 Jun 28; 18(1):108. doi: 10.1186/s12890-018-0677-6.