

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.161.2:612.017.1:616.98-036-07-08:578

## Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19

Т. Л. Каронова<sup>1</sup>, М. А. Вашукова<sup>2</sup>, Д. А. Гусев<sup>1, 2</sup>,  
К. А. Головатюк<sup>1</sup>, Е. Н. Гринева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
13.05.20 и принята к печати 04.06.20.

### Резюме

В период пандемии COVID-19 усилия исследователей во всем мире направлены на поиск профилактических и лечебных средств для борьбы с SARS-CoV-2. В последние несколько лет установлено, что дефицит витамина D может рассматриваться как один из возможных факторов риска развития и течения респираторной вирусной инфекции. Использование препаратов витамина D может быть оправдано с целью профилактики и лечения при комплексном подходе к терапии таких больных. В представленном обзоре обобщен материал по иммуномодулирующим свойствам витамина D, его роли в профилактике вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию, а также механизмам снижения риска инфекции при помощи терапии витамином D. Надеемся, что данный обзор будет интересен не только эндокринологам, но и врачам смежных специальностей.

**Ключевые слова:** витамин D, 25(OH)D, острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19, колекальциферол

Для цитирования: Каронова Т. Л., Вашукова М. А., Гусев Д. А., Головатюк К. А., Гринева Е. Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):295–303. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303

# Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19

T. L. Karonova<sup>1</sup>, M. A. Vashukova<sup>2</sup>, D. A. Gusev<sup>1,2</sup>,  
K. A. Golovatuk<sup>1</sup>, E. N. Grineva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Botkin's Hospital, St Petersburg, Russia

## Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: karonova@mail.ru

Received 13 May 2020;  
accepted 4 June 2020.

## Abstract

During the COVID-19 pandemic, the efforts of many researchers around the world are aimed at finding preventive and prophylactic measures as well as therapeutic agents against SARS-CoV-2. Recent studies have showed that vitamin D deficiency could be one of many factors associated with the development and severity of acute respiratory infections, and vitamin D could be used for prevention and treatment of these patients. This review summarizes data about the role of vitamin D in the pathogenesis and prevention of respiratory viral infections, including new coronavirus infection as well as mechanisms for reducing the risk of infection with vitamin D therapy. Probably, this review will be of interest for endocrinologists and other specialists.

**Key words:** vitamin D, 25(OH)D, acute respiratory infection, COVID-19, cholecalciferol

*For citation:* Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, Golovatuk KA, Grineva EN. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):295–303. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303

## Введение

В период пандемии вирусной инфекции COVID-19 в условиях отсутствия специфической терапии поиск возможных факторов риска, а также методов профилактики и лечения, продемонстрировавших свою безопасность и эффективность при схожих заболеваниях, является чрезвычайно актуальным. Исследования последних лет продемонстрировали иммуномодулирующие эффекты витамина D при вирусных инфекциях, включая респираторные. В связи с этим настоящий обзор посвящен анализу данных о возможных механизмах влияния витамина D на иммунную систему, связях дефицита витамина D с коронавирусной инфекцией и использовании препаратов колекальциферола в профилактических и лечебных целях при COVID-19. В анализ включены публикации из базы pubmed и elibrary,

посвященные механизмам иммунного ответа при респираторных вирусных инфекциях и недостатке/дефиците витамина D.

## Особенности COVID-19

В конце 2019 года в Ухане (Китай) началась новая вирусная эпидемия, получившая 11 февраля 2020 года название COVID-19 [1]. Это третья по счету эпидемия, вызванная коронавирусом. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae* линии Beta-CoV В и отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV). Предположительно, SARS-CoV-2 является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению

коронавирусом, генетическая последовательность которого сходна с SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Предыдущие коронавирусные эпидемии включали острый респираторный синдром (SARS)-CoV, начавшийся в Китае в 2002 году [2], и ближневосточный респираторный синдром (MERS)-CoV, появившийся в 2012 году на Ближнем Востоке [3]. Обе инфекции сопровождалась развитием тяжелых атипичных пневмоний с высокой летальностью [4, 5].

При изучении нового коронавируса оказалось, что на момент начала эпидемии базовое репродуктивное число варьировало от 2,24 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,96–2,55) до 3,58 (95% ДИ 2,89–4,39) [6], что позволяет говорить о более высокой контагиозности новой коронавирусной инфекции по сравнению с SARS [7] и MERS [6], и в то же время с меньшей летальностью (3–5%), чем при SARS (11%) и MERS (36%) [8].

Известно, что входные ворота возбудителя — это эпителий верхних дыхательных путей, а также эпителиоциты желудка и кишечника. На начальном этапе заражения SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) и представленные на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца и центральной нервной системы (ЦНС). Однако основной и быстро достижимой мишенью для данного вируса являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что обуславливает развитие пневмонии [9]. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*Lamina cribrosa*) может привести к поражению головного мозга и клинически проявляться гипосмией. Хотя данный признак может свидетельствовать и о про-стом отеке слизистой носоглотки.

Хорошо известно, что при вирусной инфекции повреждение дыхательной системы происходит как напрямую вирусами, так и за счет изменения иммунного ответа. На основании анализа предыдущих эпидемий эксперты выделили группы риска развития пневмоний при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), к которым отнесли лиц моложе 5 лет или старше 65 лет, белую расу, лиц, имеющих хронические заболевания дыхательной или сердечно-сосудистой систем, а также курильщиков; отдельную группу высокого риска составили лица, проживающие в домах престарелых [10]. Анализ текущей пандемии, согласно данным СМИ, позволяет говорить об еще одной, возможно, дополнительной группе риска заболеваемости и смертности в виде расовой предрасположенности — это афроамериканцы.

## Классические и неклассические эффекты витамина D

Метаболизм и эффекты витамина D хорошо изучены [11]. Известно, что витамин D<sub>3</sub> образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей В-типа или, как и витамина D<sub>2</sub>, поступает в организм с пищей или пищевыми добавками. Оба предшественника попадают в печень, где проходят первый этап гидроксирования с образованием промежуточной формы — 25-гидроксивитамина D (25(OH)D, кальцитриол). В последующем в почках или периферических тканях при участии фермента 1-α гидроксилазы (CYP27B 1) 25(OH)D превращается в активный витамин-гормон D — 1,25(OH)<sub>2</sub>D, кальцитриол, который, связываясь со специфическим ядерным рецептором в комплексе с ретиноидной кислотой, выступает в качестве транскрипционного фактора, обеспечивающего большинство его эффектов. Как известно, кальцитриол совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и фактором роста фибробластов-23 (ФРФ-23) является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена [11]. Однако, кроме классических, витамин D оказывает довольно много внескелетных эффектов; в том числе, описано иммуномодулирующее действие, ассоциированное со снижением риска развития вирусной инфекции [12–20].

Доказано, что при инфицировании клеток дыхательной системы молекулярные структуры вируса, ассоциированные с его патогенностью, распознаются различными внутриклеточными рецепторами, к числу которых относятся Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и другие, активация которых инициирует быстрый иммунный ответ против вирусной инвазии [21]. Кроме этого, интраэпителиальные дендритные клетки и тканевые макрофаги также принимают участие в инициации иммунного ответа [22, 23].

Сегодня эксперты, занимающиеся проблемой дефицита витамина D, анализируя все эффекты данного нутриента, утверждают, что ОРВИ значительно реже встречаются у лиц с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Иммуномодулирующие свойства витамина D известны довольно давно. Открытие рецептора витамина D и экспрессии фермента CYP27B 1 в клетках иммунной системы послужили толчком к исследованиям в области иммунологии [24, 25], включая популяцию больных респираторными инфекциями [26].

Считается, что существует по крайней мере несколько механизмов, посредством которых витамин D может снижать риск бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет

[19]. Установлено, что одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что делает витамин D важным участником врожденного иммунного ответа [27]. С другой стороны, активация TLR и RLR рецепторов приводит к усилению экспрессии CYP27B 1, что позволяет локально увеличить образование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и оказать еще большее влияние на иммунный ответ. Считается, что витамин D усиливает клеточный иммунитет посредством индукции антимикробных пептидов, кателицидина LL-37 [28, 29] и дефензинов [30]. Известно, что кателицидин обладает прямой антимикробной активностью против большого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов, приводя к их гибели за счет нарушения клеточной мембраны и нейтрализации биологической активности эндотоксинов [31]. В экспериментальных исследованиях установлено, что LL-37 снижает репликацию вируса гриппа А и ротавируса [32, 33], а в клинических исследованиях показано, что прием витамина D в дозе 4000 МЕ снижает риск заболеваемости лихорадкой Денге [34].

Вместе с тем установлено, что в иммунном ответе активное участие принимает NF-κB сигнальный путь, где высвобождение NF-κB от ингибирующего протеина (белки семейства IκB), как непосредственно под влиянием респираторных вирусов, так и под действием цитокинов, приводит к активации генов, кодирующих регуляцию апоптоза и клеточной пролиферации [35, 36]. Активность NF-κB может быть скорректирована при помощи использования различных веществ-ингибиторов (салицилаты, глюкокортикоиды, производные витамина E, полифенолы, ингибиторы протеасомы 26S и другие) [35]. Также известно, что витамин D является регулятором клеточных ответов, опосредованных NF-κB. Так, в случае респираторно-синцитиального вируса витамин D увеличивает синтез ингибитора NF-κB — IκBα, что приводит к снижению экспрессии провоспалительных генов [36].

Дополнительно к этому обнаружено, что витамин D является модулятором и гуморального иммунитета [19, 37, 38]. Так, витамин-гормон D кальцитриол супрессирует выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1-го типа и стимулирует продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, опосредованно усиливающих супрессию Т-хелперов 1-го типа, а также способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибирующих воспалительные процессы [37–39].

Более того, было показано, что добавление витамина D приводит к усилению экспрессии генов, ассоциированных с антиоксидантной функцией

(а именно — глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат-цистеин-лигазы) [40]. Считается, что повышение продукции глутатиона позволяет ограничить использование аскорбиновой кислоты (витамин С), обладающей антимикробной активностью и предложенной ранее для профилактики и лечения ОРВИ, включая COVID-19 [41].

### Механизмы, связывающие дефицит витамина D и COVID-19

Известно, что концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  резко снижается с возрастом [42], который в свою очередь является фактором, ухудшающим прогноз и увеличивающим риск летальных исходов при COVID-19 [43, 44]. Причин для возраст-ассоциированного дефицита витамина D несколько. Среди них можно выделить уменьшение образования 7-дегидрохолестерола в коже под действием ультрафиолетовых лучей, а также снижение скорости образования промежуточных и конечных продуктов в цепочке синтеза витамина D в условиях наличия сопутствующей патологии и приема медикаментозных препаратов (в том числе противосудорожных, противоопухолевых, противовоспалительных, антигипертензивных, а также антибиотиков). С другой стороны, обращает на себя внимание высокая доля афроамериканцев среди заболевших и умерших во время текущей пандемии COVID-19. Так, например, по данным Департамента общественного здравоохранения Чикаго, штат Иллинойс, на долю афроамериканцев приходится 68 % случаев летальных исходов и примерно 52 % подтвержденных случаев заболевания, тогда как доля среди городского населения этих лиц не превышает 30 % [45]. Если даже предположить существование неравенства в уровне оказания медицинской помощи для населения, влияющей на исходы, нельзя исключать и ранее доказанный факт чрезвычайно низкого уровня обеспеченности витамином D у афроамериканцев [45].

С другой стороны, известно, что пик ОРВИ, как правило, приходится на зимний период времени года [46], когда наблюдается наименьшая концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови в странах, расположенных как в средних, так и в высоких широтах [47]. Так, исследования, проведенные в США, показали, что средний уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в северных и центральных районах не превышает 21 нг/мл в зимний период времени и 28 нг/мл в летний, в то время как в южных регионах значение показателя соответствует 24 и 28 нг/мл соответственно в те же времена года [48]. Как показывают результаты отечественных исследований, в России низкий уровень обеспеченности витамином D наблюдается неза-

висимо от сезона обследования и географического расположения [49, 50].

Предпосылкой для обсуждения возможной роли дефицита витамина D в заболеваемости и тяжести новой коронавирусной инфекции послужили результаты доступных на сегодняшний день эпидемиологических и клинических наблюдений. Данные, опубликованные за последние несколько месяцев, свидетельствуют, что, как и при других бактериальных или вирусных инфекциях, у больных COVID-19 наблюдается так называемый цитокиновый шторм — продукция большого количества как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [51], С-реактивного белка [37], повышение риска пневмонии [51], сепсиса [52], острого респираторного дистресс-синдрома [52] и сердечной недостаточности [52].

Говорить о возможной роли витамина D в патогенезе COVID-19 сегодня можно только на основе данных в отношении других вирусных инфекций, опубликованных ранее.

Так, результаты метаанализа, опубликованного в 2017 году и обобщившего данные 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с вовлечением в общей сложности более 11 300 участников в возрасте до 95 лет, показали, что ежедневный или еженедельный прием витамина D в суточной дозе от 300 до 4000 МЕ снижает вероятность развития респираторной инфекции примерно на 42 %, прежде всего у людей с исходно низким уровнем 25(OH)D в крови (ниже 25 нг/мл) [53]. Авторами было отмечено, что у лиц с более высоким исходным уровнем 25(OH)D хоть и наблюдается снижение риска, но выражено оно в меньшей степени (всего 10 %), чем у лиц с дефицитом. Вместе с этим не выявлено преимуществ в виде более выраженного снижения риска у лиц, получавших большие (30 000 МЕ или более) дозы витамина D однократно или с интервалами от одного до трех месяцев [53]. Результаты другого метаанализа, опубликованного в 2019 году, продемонстрировали, что лица с наименьшим уровнем 25(OH)D имеют не только наибольший риск заболеваемости ОРВИ, но и более тяжелое течение, а также длительность заболевания [54].

Однако данные интервенционных исследований, оценивавших риск заболеваемости ОРВИ и гриппом в зимний период времени года в зависимости от приема препаратов витамина D, остаются весьма противоречивыми. Некоторые из них, включая оценку заболеваемости при приеме 1200 МЕ в сутки у школьников 6–15 лет в Японии [55], а также у детей 3–12 лет в Китае, принимавших витамин D в такой же дозе (1200 МЕ/сутки) по сравнению с при-

емом профилактических доз колекальциферола в виде 400 МЕ [56], свидетельствуют о положительныхплейотропных эффектах витамина D. Интересны и результаты исследования, продемонстрировавшего, что употребление молока, обогащенного колекальциферолом (300 МЕ), в период с января по март у школьников Монголии ассоциировано как с увеличением концентрации 25(OH)D в крови с 7 до 19 нг/мл, так и с меньшим количеством ОРВИ (отношение шансов (ОШ) 0,52, 95 % ДИ: 0,31–0,89) по сравнению с группой контроля [57]. А по результатам британского исследования, увеличение 25(OH)D в крови на 10 нмоль/л в популяции из 6789 человек приводило к снижению риска инфицирования ОРВИ на 7 %, а также способствовало улучшению функции легких (увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких на 8 и 13 мл соответственно) [58]. Кроме этого, прием витамина D в дозе 100 000 МЕ ежемесячно с целью профилактики ОРВИ у пожилых людей был ассоциирован со снижением риска заболеваемости до 0,67 случаев на человека/год по сравнению с 1,11 случая на человека/год, принимавших плацебо [59].

Наряду с этими оптимистичными сведениями довольно много и противоположных данных, свидетельствующих об отсутствии снижения заболеваемости ОРВИ на фоне терапии витамином D [60, 61]. Так, лечение 164 молодых здоровых мужчин в возрасте от 18 до 28 лет колекальциферолом в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев приводило к повышению концентрации 25(OH)D в крови до  $71,6 \pm 22,9$  нмоль/л, но лишь у некоторых было ассоциировано с уменьшением количества дней больничного листа по случаю ОРВИ (ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,43–1,15) по сравнению с группой, получавшей плацебо [62]. Также у лиц с исходным недостатком витамина D прием колекальциферола в дозе 2000 МЕ в день на протяжении 12 недель не был ассоциирован с длительностью и тяжестью ОРВИ, несмотря на увеличение концентрации 25(OH)D в крови к концу периода лечения [63]. Аналогичные результаты были получены и R. Jorde и соавторами (2012) [64]. Не только стандартные дозы витамина D не показали своей эффективности в отношении риска развития ОРВИ, но и прием мегадоз. Результаты исследования VIDARIS, проведенного в Новой Зеландии, с использованием начальной дозы колекальциферола, равной 200 000 МЕ, с последующим переходом на терапию в дозе 100 000 МЕ в месяц на протяжении 18 месяцев, показали отсутствие различий в количестве и длительности ОРВИ, их тяжести, а также длительности нетрудоспособности в группе, получавшей лечение и плацебо [65].

Несмотря на неоднозначность результатов проведенных исследований, интересен тот факт, что у взрослых при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови более 38 нг/мл на фоне терапии витамином D наблюдаются двукратное снижение риска ОРВИ [66] и уменьшение тяжести обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с исходным дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D менее 50 нмоль/л) [67]. Также опыт предыдущих исследований использования мегадоз (250 000 и 500 000 МЕ) витамина D у больных вирусными и бактериальными пневмониями, находящихся на инвазивной вентиляции легких, показал не только уменьшение койко-дней пребывания в реанимационных отделениях, но и улучшение прогноза в этой группе [68]. В недавно опубликованном (апрель 2020 года) коротком сообщении в ответ на публикацию, посвященную характеристике препаратов, применение которых оправдано при лечении COVID-19, авторы привели аргументы в пользу возможности использования витамина D для больных новой коронавирусной инфекцией [36, 69]. Напомнив, что активация ядерного фактора NF-κB является ключевым механизмом патогенеза коронавирусных респираторных инфекций MERS, SARS-CoV и SARS-CoV-2, они указали, что терапия витамином D оправдана с целью ингибирования NF-κB путем увеличения синтеза IκBα [12, 70]. Анализ уровня 25(OH)D в крови у заболевших COVID-19 в Китае продемонстрировал высокую встречаемость дефицита витамина D в зимний период и возможную связь низкого уровня обеспеченности витамином D с тяжестью и исходами заболевания [51, 52].

Таким образом, складывается впечатление, что компенсация дефицита витамина D, возможно, будет полезна как с целью профилактики COVID-19, так и для улучшения прогноза и снижения риска летальности. Сравнивая риск внутрибольничной инфекции при эпидемии SARS-CoV в 2002 году и при нынешней COVID-19, можно предположить, что достижение концентрации 25(OH)D в крови минимум 40–50 нг/мл (100–125 нмоль/л) может способствовать снижению внутрибольничного инфицирования как больных, так и медицинского персонала [71, 72]. Согласно международным и отечественным рекомендациям, безопасной дозой витамина D является суточная доза колекальциферола, не превышающая 10 000 МЕ [73, 74]. Однако в условиях пандемии нередко отсутствует время, необходимое для достижения уровня 25(OH)D в крови хотя бы до значений 20–30 нг/мл. В связи с этим возникает необходимость быстрого повышения 25(OH)D, для достижения которого предлагаются различные варианты схем. В недавно опубликованном обзоре

S. J. Wimalawansa (2020) обсуждается снижение риска COVID-19 при приеме 200 000–300 000 МЕ в капсулах, содержащих 50 000 МЕ колекальциферола [41]. Вместе с тем, анализируя скорость повышения 25(OH)D в крови, эксперты свидетельствуют, что и при приеме колекальциферола в дозе 10 000 МЕ в сутки на протяжении 1 месяца в большинстве случаев происходит увеличение концентрации 25(OH)D до 40–60 нг/мл, а последующий прием препаратов в дозе 5 000 МЕ в сутки способствует удержанию показателя на достигнутом уровне [75].

### Заключение

Таким образом, учитывая положительное влияние витамина D на цитокиновый профиль, возможность уменьшения риска заболеваемости, а также степень тяжести проявлений в условиях нормального уровня обеспеченности витамином D, складывается впечатление, что компенсация дефицита витамина D представляется актуальной для профилактики и лечения больных ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию. Однако, принимая во внимание данные предыдущих исследований, следует помнить, что результаты лечения с использованием препаратов витамина D могут зависеть от многих факторов, включая дозу и длительность терапии, а также исходный уровень обеспеченности витамином D, что необходимо учитывать как при выборе терапии, так и при проведении исследований в этой области.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Li X, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353–1358. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2
3. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med*. 2013;369(5):407–416. doi:10.1056/NEJMoa1306742
4. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059
5. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–137. doi:10.1111/resp.13196
6. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;92:214–217. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.050

7. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, Chau P. Transmission dynamics of the etiological agents of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003;300(5627):1961–1966. doi:10.1126/science.1086478
8. Пшеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;1:6–13. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13> [Pshenichnaya NU, Veselova EI, Semenova DA, Ivanova SS, Zhuravlev AS. A new global threat to humanity. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues*. 2020;1:6–13. doi:10.18565/epidem.2020.10.1.6-13. In Russian].
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. *BioRxiv*. 2020. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985
10. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258. doi:10.1186/s13054-019-2539-x
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi:10.1056/NEJMr070553
12. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.006
13. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol*. 2012;76(3):315–325. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
14. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–4270. doi:10.3390/nu7064240
15. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(10):8251–8260. doi:10.3390/nu7105392
16. Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):314–338. doi:10.1039/c6pp00355a
17. Lang PO, Aspinall R. Vitamin D status and the host resistance to infections: what it is currently (not) understood. *Clin Ther*. 2017;39(5):930–945. doi:10.1016/j.clinthera.2017.04.004
18. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi:10.3390/ijms19082419
19. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P et al. Self-Care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095. doi:10.1155/2018/5813095
20. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi:10.3390/nu12010236
21. Sha Q, Truong-Tran A, Plitt J, Beck L, Schleimer R. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:358–364.
22. Holt P, Strickland D, Wikström M, Jahnson F. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(2):142–152. doi:10.1038/nri2236
23. Malmgaard L, Melchjorsen J, Bowie A, Mogensen S, Paludan S. Viral activation of macrophages through TLR-dependent and -independent pathways. *J Immunol*. 2004;173:6890–6898.
24. Baek F, Korf H, Overbergh L, Etten EV, Verstuyf A, Gysemans C et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):221–227. doi:10.1016/j.jsmb.2010.03.037
25. Hewison M, Freeman L, Hughes S, Evans K, Bland R, Eliopoulos A et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382–5390. doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382
26. Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384–390. doi:10.1001/archinternmed.2008.560
27. White J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):58–63. doi:10.1016/j.abb.2011.11.006
28. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi:10.1126/science.1123933
29. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol*. 2009;182(7):4289–4295. doi:10.4049/jimmunol.0803736
30. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):90–97. doi:10.1017/S0029665111003351
31. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225–235. doi:10.5114/ceji.2015.51359
32. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25333. doi:10.1371/journal.pone.0025333
33. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L et al. Vitamin D alleviates Rotavirus infection through a microRNA-155-5p mediated regulation of the TBK1/IRF3 signaling pathway in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3562. doi:10.3390/ijms20143562
34. Martinez-Moreno J, Hernandez J, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol Cell Biochem*. 2020;464(1–2):169–180. doi:10.1007/s11010-019-03658-w
35. Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Латыева Е. Н., Колпаков Ф. А. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;3(57):7–12. [Kolpakova AF, Sharipov RN, Latyeva EN, Kolpakov FA. The transcription factor NF-κB plays a key role in the regulation of genes involved in inflammatory and immune responses. *Siberian Medical Review*. 2009;3(57):7–12. In Russian].
36. Campbell P-A, Wu-Young M, Lee RC. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? *Br Med J* 2020;368: m1252. doi:10.1136/bmj.m1252. URL: [www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses](http://www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses)
37. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol*. 1985;134:3032–3035.
38. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011–3021. doi:10.3390/nu7043011
39. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458–5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217

40. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect. Ther.* 2020;18(9):99–101. doi:10.1080/14787210.2020.1706483
41. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus — COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;7:432–438.
42. Vasarhelyi B, Satori A, Olajos F, Szabo A, Beko G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv Hetil.* 2011;152(32):1272–1277. doi:10.1556/OH.2011.29187
43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
44. Novel C.P.E.R.E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
45. Kritchevsky SB, Tooze JA, Neiberg RH, Schwartz GG, Hausman DB, Johnson MA et al. 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4156–4165. doi:10.1210/jc.2012.1551
46. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg.* 1981;86(1):35–47.
47. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129–1140. doi:10.1017/S0950268806007175e.hfmm nxr
48. Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, Caston-Balderrama A et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118108. doi:10.1371/journal.pone.0118108
49. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатии.* 2013;16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and bone diseases.* 2013;16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. In Russian].
50. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожтинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(3):15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhtinskaya LYa. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases.* 2018;21(3):15–20. In Russian].
51. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
53. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, John F Aloia JF, Peter Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Br Med J.* 2017;356: i6583. doi.org/10.1136/bmj.i6583
54. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Rachel E, Neale RE. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(17):3020. doi:10.3390/ijerph16173020
55. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza A in infants: a multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(8):749–754. doi:10.1097/INF.0000000000001890
56. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2014;5(9):2365–2370. doi:10.1039/c4fo00371c
57. Camargo C, Ganmaa D, Frazier A, Kirchberg F, Stuart J, Kleinman K et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012;130(3):561–567. doi:10.1542/peds.2011-3029
58. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433–40. doi:10.1017/S0007114511001991
59. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J Am Geriatrics Soc.* 2017;65(3):496–503. doi:10.1111/jgs.14679
60. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088–1095. doi:10.1093/ibd/izy346
61. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(2):176–183. doi:10.1111/irv.12615
62. Laaksi I, Ruohola J, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis.* 2010;202(5):809–814. doi:10.1086/654881
63. Li-Ng M, Aloia J, Pollack S, Cunha B, Mikhail M, Yeh J, Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect.* 2009;137(10):1396–1404. doi:10.1017/S0950268809002404
64. Jorde R, Witham M, Janssens W, Rolighed L, Borchhardt K, de Boer I et al. Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(2):126–132. doi:10.3109/00365548.2011.621446
65. Murdoch D, Slow S, Chambers S, Jennings L, Stewart A, Priest P et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2012;308(13):1333–1339. doi:10.1001/jama.2012.12505
66. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE.* 2010;5(6): e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088
67. Martineau A, James W, Hooper R, Barnes N, Jolliffe D, Greiller C et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):120–130. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3
68. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized

controlled trial. *J Clin Trans Endocrinol*. 2016;4:59–65. doi:10.1016/j.jcte.2016.04.004

69. Delgado R, Fett C, Castaño-Rodriguez C, Perlman S, Enjuanes L. Inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88(2):913–24.

70. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, Chaimovitz C, Douvdevani A. Vitamin D decreases NF $\kappa$ B activity by increasing I $\kappa$ B $\alpha$  levels. *Nephrol Dialys Transplant*. 2006;21(4):889–897. doi:10.1093/ndt/gfi254

71. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):167–175. doi:10.4161/derm.20789

72. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi:10.3390/nu12040988

73. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: The Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385

74. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;4:60–84. doi:10.14341/probl201662460-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV et al. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;4:60–84. doi:10.14341/probl201662460-84. In Russian].

75. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–210. doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204

#### Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Вашукова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по развитию медицинской помощи СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Гусев Денис Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Головатюк Ксения Андреевна — клинический ординатор по специальности эндокринология ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: grineva\_e@mail.ru, ORCID:0000–0003–0042–7680.

#### Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Professor, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Center, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Maria A. Vashukova, MD, PhD, Assistant Chief for Health Care Development, Botkin's Hospital;

Denis A. Gusev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Infectious Diseases and Microbiology, Almazov National Medical Research Center, Chief, Botkin's Hospital;

Ksenia A. Golovatyuk, MD, Post-graduate Student, Almazov National Medical Research Center;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Center, e-mail: grineva\_e@mail.ru, ORCID:0000–0003–0042–7680.