

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 577.161.2:578.834.1

100 ЛЕТ ВИТАМИНУ D. УРОВЕНЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D В ПАНДЕМИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Головатюк К. А., Лагутина Д. И., Михайлова А. А., Черникова А. Т.,
Каронова Т. Л.**

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

Контактная информация:

Головатюк Ксения Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ksgolovatiuk@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.11.2022
и принята к печати 26.11.2022.

РЕЗЮМЕ

В 2022 году отмечается 100 лет с момента открытия витамина D, и, по данным эпидемиологических исследований, его недостаток и дефицит остаются широко распространенным явлением как в России, так и во всем мире. В то время как новая коронавирусная инфекция представляет собой серьезный вызов для мирового здравоохранения, появляется все больше данных, позволяющих рассматривать дефицит витамина D как модифицируемый фактор, ухудшающий течение COVID-19. В настоящем обзоре приведены возможные механизмы, обуславливающие иммуномодулирующие эффекты витамина D, а также обсуждаются данные, отражающие связь между уровнем обеспеченности витамином D и течением новой коронавирусной инфекции. Кроме того, рассмотрены результаты исследований, посвященных возможностям терапии препаратами витамина D у больных COVID-19.

Ключевые слова: витамин D, COVID-19, SARS-CoV-2, 25(OH)D.

Для цитирования: Головатюк К.А., Лагутина Д.И., Михайлова А.А., Черникова А.Т., Каронова Т.Л. 100 лет витамину D. Уровень обеспеченности витамином D в пандемию новой коронавирусной инфекции. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(6):33-41. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-33-41.

100 YEARS OF VITAMIN D. THE IMPACT OF VITAMIN D LEVEL IN THE TIME OF COVID-19 PANDEMIC

Golovatyuk K. A., Lagutina D. I., Mikhailova A. A., Chernikova A. T., Karonova T. L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Golovatyuk Ksenia A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: ksgolovatiuk@gmail.com

Received 02 November 2022; accepted
26 November 2022.

ABSTRACT

The year 2022 marks the 100th anniversary of the vitamin D discovery, however, vitamin D insufficiency and deficiency is globally widespread both in Russia and around the world. At the same time, the COVID-19 pandemic poses a serious challenge to global health. To date, more and more evidence is emerging to consider vitamin D deficiency as a modifiable COVID-19 severe course risk factor. Current review presents possible mechanisms behind the immunomodulatory effects of vitamin D, as well as shows the relationship between the vitamin D level and the course of COVID-19. In addition, the therapeutic potential of cholecalciferol supplementation to standard therapy for COVID-19 is being discussed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, 25(OH)D, vitamin D.

For citation: Golovatyuk KA, Lagutina DI, Mikhailova AA, Chernikova AT, Karonova TL. 100 years of vitamin D. The impact of vitamin D level in the time of COVID-19 pandemic. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(6):33-41. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-33-41.

Список сокращений: НКВИ — новая коронавирусная инфекция, 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D — 1,25-дигидроксиколекальциферол, CYP27B1 — 1-альфа-гидроксилаза, IFN — интерферон, Ig — иммуноглобулин, IL — интерлейкин, Th — Т-хелперы, TLR — толл-подобные рецепторы, TNF — фактор некроза опухоли, VDR — рецептор витамина D.

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году отмечается 100 лет с тех пор, как биохимики Элмер Макколлум и Маргарит Дэвис с коллегами сообщили об открытии «антирахитического» вещества, впоследствии получившего название «витамин D». Вскоре после того, как в 1922 году был описан витамин D, за расшифровку его свойств и структуры Адольфу Виндаусу была присуждена Нобелевская премия по химии, что еще больше увеличило интерес к исследованиям данного нутриента [1]. Несмотря на активное изучение витамина D, наличие клинических рекомендаций, направленных на профилактику и лечение его дефицита, на сегодняшний день остается широко распространенной проблема недостаточной обеспеченности им как в России, так и во всем мире [2, 3]. Результаты исследований, выполненных с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ), показали, что дефицит витамина D может представлять собой модифицируемый фактор риска заболеваемости и тяжелого течения COVID-19 [4]. Целью обзора является анализ накопленных на сегодня данных о связи между уровнем обеспеченности витамином D и течением, прогнозом COVID-19, а также о возможности применения колекальциферола у больных COVID-19.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВИТАМИНЕ D

Витамин D относится к классу жирорастворимых витаминов и играет важную роль не только в регуляции кальций-фосфорного обмена, но и в поддержании здоровья многих систем и органов. Сам колекальциферол образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей В-типа, а также поступает с пищей или в качестве добавок. В организме витамин D подвергается дальнейшим преобразованиям. В первую очередь, с участием 25-гидроксилазы в печени происходит образование неактивной транспортной формы витамина D — 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который далее превращается в активную форму — кальцитриол, или 1,25-дигидроксиколекальциферол (1,25(OH)₂D) при участии 1-альфа-гидроксилазы [5].

Именно активная форма витамина D посредством связывания с ядерными рецепторами (VDR) приводит к транскрипции широкого спектра генов и реализации ряда функций [6]. Вскоре после открытия витамина D была изучена его связь с паратиреоидным гормоном и его роль в регуляции минерального и костного гомеостаза, а добавки витамина D показали свою эффективность в профилактике и лечении рахита у детей и остеопороза у взрослых [7]. Сегодня витамин D является одним из самых исследуемых нутриентов, а его дефицит рассматривается с позиции вовлеченности в патогенетические аспекты развития многих социально значимых заболеваний, включая сахарный диабет, ожирение, онкологические и аутоиммунные заболевания. За последние десятилетия накоплены знания и об иммуномодулирующих эффектах витамина D [8, 9], вкладе его недостатка и дефицита в течение и прогноз инфекционных заболеваний, включая респираторные вирусные инфекции [10] и, что особенно актуально, COVID-19 [4].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Результаты ранее проведенных исследований показали, что витамин D является участником как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, что обусловлено наличием в иммунных клетках VDR и экспрессией гена CYP27B1, кодирующего фермент 1-альфа-гидроксилазу, посредством которого, как описано выше, происходит превращение циркулирующей формы в активный D гормон [11–13]. Одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов. Так, при активации вирусами специфических Toll-подобных и RIG-I-подобных рецепторов происходит увеличение экспрессии CYP27B1, что позволяет локально повышать концентрацию кальцитриола и индуцировать синтез антимикробных пептидов — дефензинов [13] и кателицидина LL-37 [14]. Также посредством повышения синтеза ингибитора транскрипционного фактора NF-κB витамин D способствует подавлению пролиферации и дифференцировки Т-хелперов (Th) со снижением уровня Th17 и изменением баланса с преобладанием Th2 по отношению к Th1, что приводит к уменьшению экспрессии генов провоспалительных цитокинов и синтезу противовоспалительных цитокинов [15] (рис. 1).

Анализ популяционных исследований показал высокую распространенность низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови в зимние и весенние месяцы [2], что совпадает с пиком заболеваемо-

сти острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и может косвенно свидетельствовать о наличии между ними связи. Результаты предыдущих исследований продемонстрировали снижение заболеваемости и тяжести течения ОРВИ у лиц с нормальным уровнем обеспеченности витамином D или дополнительно получающих препараты колекальциферола [10, 16–18]. В Великобритании в ходе исследования, включившего 6789 участников, выявлено, что увеличение уровня 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л уменьшает риск заболеваемости ОРВИ на 7 % [19]. Также в плацебо-контролируемом исследовании школьники, получавшие колекальциферол в дозе 1200 МЕ/сут, имели более низкую заболеваемость гриппом в зимний период [20]. Применение болюсных доз колекальциферола (100 000 МЕ/мес.) было ассоциировано со снижением заболеваемости ОРВИ по сравнению со стандартными дозами у пожилых пациентов [21]. В то же время результаты интервенционного исследования здоровых взрослых в Новой Зеландии не показали клинического преимущества приема 200 000 МЕ колекальциферола в течение двух месяцев с последующим

переходом на прием 100 000 МЕ /мес. по сравнению с приемом плацебо [22].

Таким образом, принимая во внимание известные иммуномодулирующие эффекты витамина D, имеющиеся на сегодня данные о положительном влиянии терапии колекальциферолом позволяют рассматривать дефицит витамина D как дополнительный модифицируемый фактор, оказывающий влияние на течение НКВИ.

СТЕПЕНЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D У БОЛЬНЫХ COVID-19

За последние 3 года появились работы, демонстрирующие эффекты витамина D как антагониста избыточной иммунной реакции, определяющей тяжелое течение COVID-19 [23–25]. Результаты большинства наблюдательных исследований и метаанализов продемонстрировали высокую распространенность дефицита витамина D у больных, госпитализированных с COVID-19 [26–28]. Так, результаты ретроспективного анализа тестов методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 у 191 779 участников с известным уровнем 25(OH)D

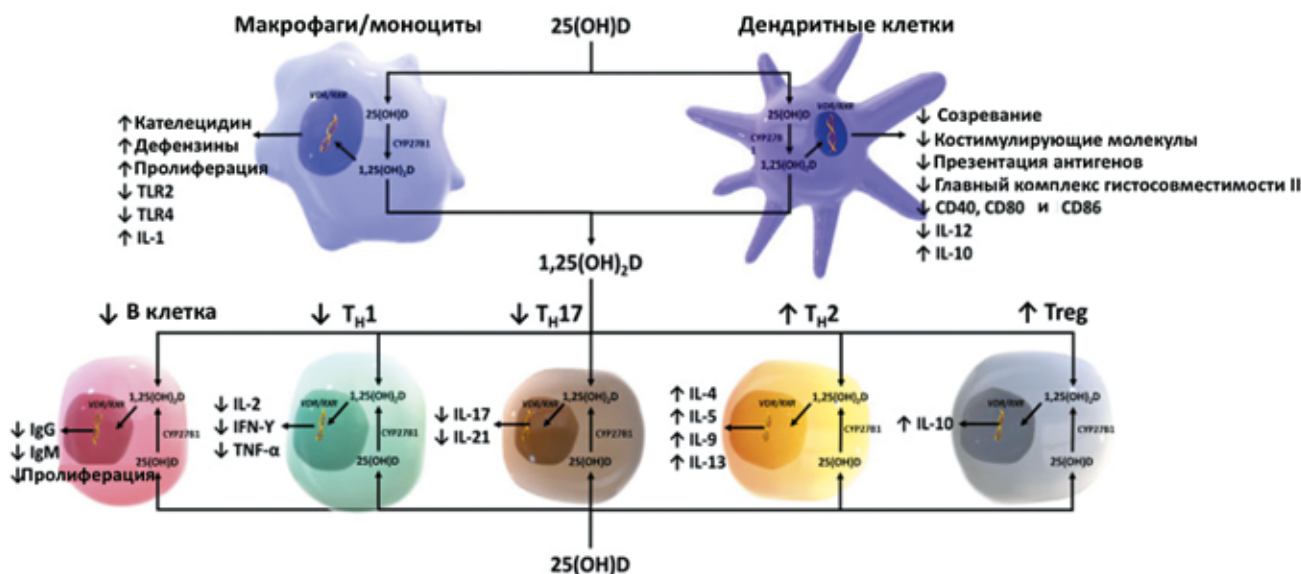


Рис. 1. Влияние витамина D и его метаболитов на врожденную и адаптивную иммунную систему.

Адаптировано из [Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract.* 2021 May;27(5):484–493. DOI: 10.1016/j.epracs.2021.03.006.]

Примечание: IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; TLR — толл-подобные рецепторы; TNF — фактор некроза опухоли; VDR — рецептор витамина D; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; 1,25(OH)₂D — 1,25-дигидроксиколекальциферол; CYP27B1 — 1-альфа-гидроксилаза.

показали более высокую заболеваемость COVID-19 у лиц с низким уровнем обеспеченности витамином D [29]. Такие же результаты были получены и в других работах [30, 31]. В то же время данные британского исследования подобную закономерность не продемонстрировали [32].

В некоторых странах уровень 25(OH)D менее 12 нг/мл был ассоциирован с более высоким риском применения инвазивной вентиляции легких [33], и в 2,58 раза увеличивал риск летального исхода [34]. Результаты метаанализа, проведенного М. О. Кауа и соавторами, включившего 205 869 больных, показали, что недостаток и дефицит 25(OH)D в сыворотке крови в 1,64 раза повышает заболеваемость COVID-19, а уровень менее 20 нг/мл увеличивает риск тяжелого течения в 2,42 раза [27]. Схожие результаты показаны и в метаанализе М. Pereira и соавторов, где низкий уровень 25(OH)D был ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19, увеличением длительности госпитализации (OR = 1,81, 95 % CI = 1,41–2,21) и риска летального исхода (OR = 1,82, 95 % CI = 1,06–2,58) [35]. О. D'Ecclesiis и коллеги при анализе данных 15 исследований также показали связь между дефицитом витамина D и более высоким риском летального исхода при COVID-19 [36]. Однако имеются и противоположные результаты. Так, например, А. Pizzini и соавторы, несмотря на подтвержденную высокую распространенность дефицита витамина D у госпитализированных пациентов с COVID-19, не выявили его влияния на исход заболевания [37].

Результаты пилотного исследования, проведенного в НМИЦ им. В. А. Алмазова в конце весны 2020 года, оказались сопоставимыми с данными мировой литературы. В ходе исследований была продемонстрирована высокая распространенность дефицита витамина D у госпитализированных пациентов. Среди 311 больных COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести только 69 (22,2 %) пациентов имели нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови, 185 (59,5 %) — недостаток, а 57 (18,3 %) — дефицит витамина D. Авторами установлено, что у пациентов с дефицитом/недостатком витамина D чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19 по сравнению с больными с нормальным уровнем 25(OH)D — 50,4 % и 8,7 % соответственно ($p < 0,001$). Также оказалось, что пациенты с дефицитом/недостатком витамина D чаще получали лечение в условиях ОРИТ и имели большую продолжительность госпитализации в сравнении с лицами с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ($p < 0,05$). Проведенный статистический анализ показал, что уровень 25(OH)D менее 11,4 нг/мл ассоциирован с увеличением риска летальности при COVID-19 [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D

На основании вышепредставленных данных можно предположить, что нормализация уровня обеспеченности витамином D может рассматриваться как один из способов влияния на инфицирование SARS-CoV-2, а также применяться в качестве дополнительной терапии при COVID-19.

Исследования эффективности применения добавок витамина D в остром периоде COVID-19 в настоящее время имеют неоднозначные результаты. Многоцентровое исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало снижение смертности больных при ежедневном использовании колекальциферола как в дозировке 800–2000 МЕ/сут, так и 300 000 МЕ, разделенной на несколько приемов [35]. Результаты популяционного исследования в Испании показали снижение риска заражения SARS-CoV-2 при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл на фоне терапии колекальциферолом. В целом, использование болюсных доз колекальциферола в остром периоде COVID-19 показало свою эффективность у пациентов с исходно низким уровнем 25(OH)D при достижении значений выше 30 нг/мл, а наиболее хорошие результаты — при значениях в диапазоне 40–60 нг/мл. Тем не менее, прием колекальциферола в дозе 200 000 МЕ однократно в исследовании I. H. Mugaí не оказал влияния на длительность госпитализации [39].

Эти данные явились предпосылкой к инициации интервенционного исследования на базе инфекционного отделения НМИЦ им. В. А. Алмазова. Сто десять больных были рандомизированы методом таблицы случайных чисел на две группы. Больным первой группы ($n = 56$) к основной терапии COVID-19 был добавлен болюсный прием колекальциферола в дозе 50 000 МЕ на 1-й и 8-й дни госпитализации (суммарная доза 100 000 МЕ), больные второй группы ($n = 54$) — терапию колекальциферолом не получали. Исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных, госпитализированных в инфекционный стационар и включенных в интервенционное исследование, не различался ($p = 0,08$). Интересно, что при анализе показателя 25(OH)D на 9-й день госпитализации на фоне приема колекальциферола отмечалось повышение концентрации показателя на 40,7 % [14,0;78,4], а в группе без терапии — снижение на 18,2 % [-28,8;0].

Дополнительно в группе, получившей 100 000 МЕ колекальциферола, по сравнению с группой

контроля на 9-й день госпитализации отмечались более высокие показатели нейтрофилов ($p = 0,04$), лимфоцитов ($p = 0,02$) и более низкий уровень СРБ ($p = 0,02$). Исследователями отмечена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,28$, $p = 0,02$) между уровнем СРБ и 25(OH)D. В то же время анализ количества летальных исходов у больных, включенных в интервенционное исследование, не показал различий между группами. Следует отметить тот факт, что доза колекальциферола не оказалась достаточной для достижения нормального уровня витамина D, с чем авторы и связывают полученные результаты [40].

Для более быстрого достижения нормальной концентрации 25(OH)D рядом исследователей было предложено использование кальцифедиола, прием которого показал свою эффективность по отношению к длительности госпитализации и частоте летальных исходов у больных с COVID-19. Так, в исследовании, проведенном М. Entrenas-Castilo, применение кальцифедиола в дозе 0,266 мг на 3-й и 7-й дни лечения в стационаре снижало риск госпитализации в ОПИТ [41]. Кроме того, снижение смертности от COVID-19 было установлено и при использовании кальцифедиола в дозе 0,532 мг в день поступления в инфекционный стационар, с последующим приемом 0,266 мг на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни госпитализации [42].

Учитывая роль витамина D в активации и моделировании иммунного ответа, положительный эффект от его приема при вирусных инфекциях делает перспективным использование данных препаратов в дополнение к основной терапии в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Принимая во внимание тот факт, что российская Ассоциация эндокринологов в настоящее время для коррекции недостатка и дефицита витамина D рекомендует использование колекальциферола в дозе 50 000 МЕ/нед или 6000–8000 МЕ/сут в течение 4 и 8 недель соответственно, или 200 000 МЕ однократно в течение одного или двух месяцев, что соответствует международным стандартам, эти рекомендации могут быть оправданы и для больных COVID-19 [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в период пандемии COVID-19 преобладающее количество исследований, в том числе выполненных на территории России, продемонстрировали высокую распространенность дефицита и недостатка витамина D как в общей популяции, так и у большинства госпитализированных больных, инфицированных SARS-CoV-2.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что низкие значения 25(OH)D в сыворотке крови ассоциированы с тяжелым течением и риском летального исхода от новой коронавирусной инфекции. Результаты интервенционных исследований показали клиническое преимущество добавок витамина D. Полученные нами результаты также демонстрируют положительное влияние приема колекальциферола в дополнение к стандартной терапии при COVID-19 на клиническое течение заболевания и уровень воспалительных маркеров.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jones G. 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect.* 2022;11(4):e210594. DOI:10.1530/EC-21-0594.
2. Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii archiv.* 2021;93(10):1209–1216. In Russian [Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Трошина Е.А. и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (10): 1209–1216.] DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071.
3. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect.* 2022;11(1):e210282. DOI:10.1530/EC-21-0282.
4. Carpagano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):765–771. DOI:10.1007/s40618-020-01370-x.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline

[published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3908. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–1930. DOI:10.1210/jc.2011-0385.

6. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, et al. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146–1154. DOI:10.1172/JCI88887.

7. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–1151. DOI:10.1210/er.2018-00126.

8. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, 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:10.4049/jimmunol.170.11.5382.

9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. 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.

10. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, 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. Published 2019 Aug 21. DOI:10.3390/ijerph16173020.

11. Liu PT, Stenger S, Li H, 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.

12. Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol.* 2009;182(7):4289–4295. DOI:10.4049/jimmunol.0803736.

13. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczak E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(2):225–235. DOI:10.5114/ceji.2015.51359.

14. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, 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.

15. 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. Published 2015 Apr 22. DOI:10.3390/nu7043011.

16. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza a in infants: a multicenter, randomized, open, controlled clinical trial / J. Zhou, et al. // *Pediatr Infect Dis J.* — 2018. — Vol. 37, № 8. — P. 749–754. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001890>

17. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: A randomized controlled trial / M. Urashima, H. Mezawa, M. Noya, C. A. Camargo Jr // *Food Funct.* — 2014. — Vol. 5, № 9. P. 2365–2370. <https://doi.org/10.1039/c4fo00371c>. 52

18. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older longterm care residents: a randomized clinical trial / A.A. Ginde, et al. // *J Am Geriatrics Society.* — 2017. — Vol. 65, № 3. — P. 496–503. <https://doi.org/10.1111/jgs.14679>

19. Berry D, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. (2011). Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British Journal of Nutrition*, 106(9), 1433–1440. DOI:10.1017/S0007114511001991.

20. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1255–60. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29094. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20219962.

21. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, 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. Geriatr. Soc.* 2017;65:496–503. DOI: 10.1111/jgs.14679. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1333–9. DOI: 10.1001/jama.2012.12505. PMID: 23032549.

23. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 / R. Kumar, et al. // *Virus Res.* — 2021. — Vol. 292. — P. 198235. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198235>

24. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness / A. A. Dror, et al. // *PloS one.* — 2022. — Vol. 17, № 2. — P. e0263069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>,

25. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function during COVID-19 / D.D. Bikle // *Rev Endocr Metab Disord.* — 2022. — Vol. 23, № 2. P. 279–285. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09707-4>

26. Infante M, Buoso A, Pieri M et al. (2022). Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study, *Journal of the American Nutrition Association*, 41:3, 250–265. DOI: 10.1080/07315724.2021.1877580.

27. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021074. DOI: 10.4178/epih.e2021074. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34607398; PMCID: PMC8769802.

28. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, et al. Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes. *Front Public Health*. 2021 Dec 22;9:736665. DOI: 10.3389/fpubh.2021.736665. PMID: 35004568; PMCID: PMC8727532.
29. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239252. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>.
30. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 May 9;12(5):1359. DOI: 10.3390/nu12051359. PMID: 32397511; PMCID: PMC7285131^ 74.
31. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019722. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722. PMID: 32880651; PMCID: PMC7489852.
32. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):561–565. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.050. Epub 2020 May 7. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep – Oct;14(5):1315–1316. PMID: 32413819; PMCID: PMC7204679.
33. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020 Sep 10;12(9):2757. DOI: 10.3390/nu12092757. PMID: 32927735; PMCID: PMC7551780.
34. AlSafar H, Grant WB, Hijazi R, et al. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients*. 2021 May 19;13(5):1714. DOI: 10.3390/nu13051714. PMID: 34069412; PMCID: PMC8159141.
35. Pereira M, Damascena A D, Galvão Azevedo L M, et al. (2022). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62:5, 1308–1316, DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090.
36. D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C, et al. Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(7):e0268396. Published 2022 Jul 6. DOI:10.1371/journal.pone.0268396.
37. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19-A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. 2020;12(9):2775. Published 2020 Sep 11. DOI:10.3390/nu12092775.
38. Karonova TL, Kudryavtsev IV, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Status and Immune Response in Hospitalized Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):305. Published 2022 Mar 2. DOI:10.3390/ph15030305.
39. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053–1060. DOI:10.1001/jama.2020.26848.
40. Karonova TL, Golovatyuk KA, Kudryavtsev IV, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study. *Nutrients*. 2022;14(13):2602. Published 2022 Jun 23. DOI:10.3390/nu14132602.
41. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
42. Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(6):1760. Published 2021 May 21. DOI:10.3390/nu13061760.
43. Клинические рекомендации: дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика / Е. А. Пигарова и др. — Москва, 2015.

Информация об авторах:

Головатюк Ксения Андреевна, лаборант-исследователь НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, врач-эндокринолог эндокринологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лагутина Дарья Ивановна, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ординатор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлова Арина Алексеевна, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ординатор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Черникова Алёна Тимуровна, младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующий НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализирован-

ной медицины», главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Golovatyuk Ksenia A., MD, laboratory research assistant of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre;

Mikhailova Arina A., laboratory research assistant of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome Laboratory of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, resident of the Department of Endocrinology, specialty "Endocrinology" of Almazov National Medical Research Centre;

Lagutina Daria I., laboratory research assistant of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome Laboratory of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, resident of the Department of Endocrinology, specialty "Endocrinology" of Almazov National Medical Research Centre;

Chernikova Alena T., MD, junior researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre;

Karonova Tatiana L., MD, D. Sc. (Med.), head of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome Laboratory of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, chief researcher of Clinical Endocrinology Laboratory, professor of the Department of internal medicine of Almazov National Medical Research Centre.