

Дыдышко Ю.В.¹, Шепелькевич А.П.¹, Соловей Н.В., Юренин Е.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городской эндокринологический диспансер, Минска, Беларусь

Обеспеченность организма витамином Д и риски при COVID-19 инфекции

С момента открытия в 1913-м году витамин Д, или «солнечный витамин», долгое время рассматривался только с точки зрения фосфорно-кальциевого обмена. Результаты многочисленных исследований последних лет показали, что витамин Д в виде его гормонально активной формы 1 α ,25-дигидроксивитамина Д (1 α ,25(OH) $_2$ Д; кальцитриол) имеет ряд не связанных с костной системой эффектов. Биологическое действие (эндокринное, аутокринное, паракринное) 1 α ,25(OH) $_2$ Д реализуется путем связывания с рецепторами витамина Д, которые локализованы в большинстве клеток и тканей [1, 2].

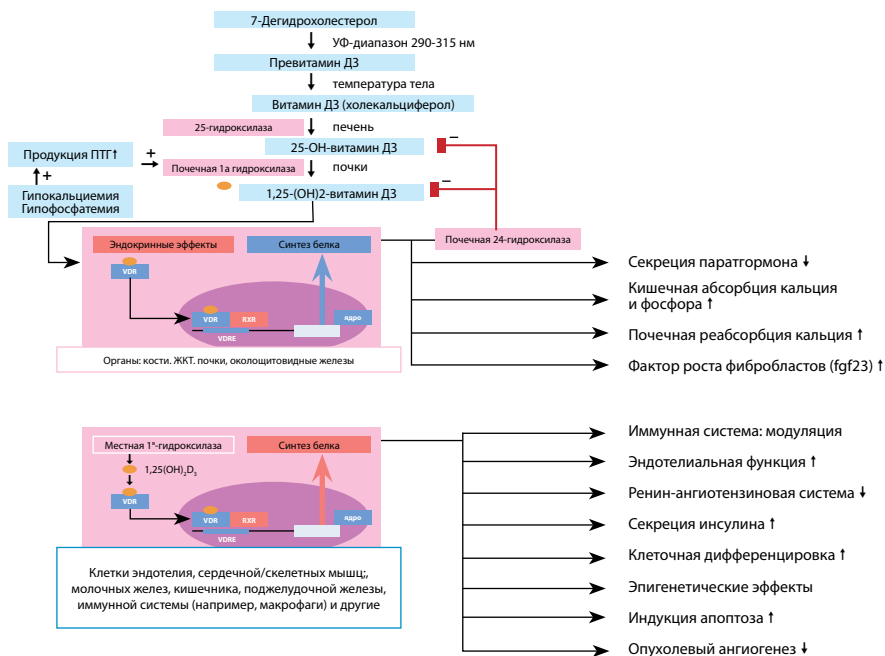
Рецепторы витамина Д были выявлены более чем в 35 тканях-мишенях, которые не вовлечены в метаболизм костной ткани [3]. 1 α ,25(OH) $_2$ Д структурно сходен со стероидными гормонами [1,4,6,], и через механизм обратной связи регулирует свой собственный синтез, а также снижает синтез и секрецию ПТГ в паращитовидных железах (рисунок 1).

Таковыми являются эндотелий, клетки островков поджелудочной железы, кроветворные клетки, миокард и поперечнополосатая мускулатура, моноциты, нейроны, клетки плаценты и Т-лимфоциты.

Подсчитано, что при воздействии на рецепторы витамина Д прямо и/или косвенно изменяется экспрессия большого количества генов (0,5–5% от общего генома человека, то есть, 100–1250 генов) [4].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА Д В ОРГАНИЗМЕ

Витамин Д образуется из 7-дегидрохолестерина (7-ДГХС) через промежуточный превитамин Д $_3$ под действием солнечных лучей (UVB: 290–315 нм). Превитамин Д $_3$ при температуре тела человека преобразуется в витамин Д $_3$ (холекальциферол). Чрезмерное солнечное облучение эти вещества разрушает, предотвращая избыточное производство «солнечного» витамина. Печень преобразует витамин Д $_3$ с помощью фермента



RXR – ретиноидный X-рецептор, РВДЕ – РВД-чувствительный элемент (участок промотора генов, регулируемый РВД), ПТГ – паратиреоидный гормон, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Рисунок 1

Схема эффектов витамина Д и его метаболитов в организме человека

25-гидроксилазы (CYP27A1, CYP2R1) в 25(OH)Д (кальцидиол). Митохондриальный CYP27A1 и микросомальный CYP2R1 являются двумя основными ферментами, участвующими в гидроксилировании С-25, хотя есть несколько CYP ферментов, обладающих 25-гидроксилазной активностью. Сывороточный уровень 25(OH)Д (1 нг/мл=2,5 нмоль/л) является критерием для лабораторной оценки дефицита витамина Д [2, 3, 5].

Далее 25(OH)Д преобразуется в почках с помощью фермента D-1-α-гидроксилазы (цитохрома P450, CYP27B1), превращается в метаболически активный витамин Д – 1α,25(OH)₂Д (кальцитриол). Фермент называют также почечной 1-α-гидроксилазой, так как впервые он был обнаружен именно в почках.

Синтез 1α,25(OH)₂Д в почках регулируется несколькими факторами: уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором роста фибробластов 23 (FGF-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого 1α,25(OH)₂Д в сыворотке [5].

Многие ткани имеют местные 1- α -гидроксилазы: кости, плацента, предстательная железа, кожа, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, некоторые раковые клетки, паращитовидные железы и другие. В зависимости от наличия 25(OH)Д клетки могут вырабатывать биологически активный витамин Д с помощью своих местных 1- α -гидроксилаз. Активируя 24-гидроксилазу (CYP24A1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как 25(OH)Д, так и 1 α ,25(OH)2Д с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (в том числе кальцитроевую кислоту), гормон-витамин Д индуцирует собственное разрушение [1,4].

Витамин Д обладает широким диапазоном фундаментальных биологических функций: участвует в поддержании кальциевого гомеостаза, модуляции воспалительных реакций, иммунного ответа, росте и дифференцировке клеток.

Реализация эффектов витамина Д осуществляется посредством связывания с рецепторами витамина D (VDR), обнаруженными в том числе в клетках иммунной системы [5].

ВИТАМИН Д И РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Описаны механизмы локальной активации транспортной формы витамина D (25-гидроксиколекальциферол, 25(OH)D3) в метаболически активный кальцитриол (1,25 дигидроксиколекальциферол, 1,25-(OH)2-D3) [5]. Исследования подтверждают аналогичный механизм в активных Т- и В-лимфоцитах, а также эпителиальных клетках легких, что является частью физиологического иммунного ответа [6,7]. Таким образом, существует гипотеза о связи реактивности иммунной системы легочной ткани с обеспеченностью организма 25(OH)D3 у пациентов, инфицированных респираторными вирусами, в том числе COVID-19 [8].

С момента возникновения пандемии COVID-19 существенно увеличился интерес к возможному плейотропному действию витамина Д снизить риск острых респираторных инфекций (ОРИ) [11]. Данный факт проистекает из результатов лабораторных исследований, показывающих, что метаболиты витамина Д поддерживают врожденный иммунный ответ, направленный на респираторные вирусы [12]. Протективная роль витамина также продемонстрирована в отчетах наблюдательных исследований, указавших на независимую связь между низкими концентрациями в крови 25-гидроксивитамина D (25[OH]D), широко используемого биомаркера статуса витамина Д, и повышенным риском ОРИ, вызванного иными патогенами [13, 14].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) дополнительного приема витамина Д для профилактики ОРВИ показывают неоднозначные результаты. Так Martineau A.R. и соавт. в 2017 году опубликовали метаанализ 25 РКИ, включавший в общей сложности индивидуальные данные 10 933 участников [15]. Был показан общий защитный эффект дополнительного приема витамина Д, что было более существенно у пациентов с исходными концентрациями 25(ОН)D менее 25 нмоль/л по сравнению с теми, у кого концентрация 25(ОН)D исходно была равно 25 нмоль/л. Протективный эффект также был отмечен в исследованиях, в которых витамин Д вводили ежедневно или еженедельно, но не реже, болюсными дозами [15].

Самый крупный метаанализ исследований по дополнительному приему витамина Д с целью снижения риска заболевания острыми респираторными заболеваниями был выполнен David A Jolliffe и соавт. в 2021 году, проанализировав 1528 статей, из которых 46 РКИ (75 541 участник) были отобраны. Данные о первичном исходе были получены для 48 488 (98,1%) из 49 419 участников (в возрасте 0–95 лет) в 43 исследованиях [16]. Значительно меньшая доля участников в группе приема добавок витамина Д имела один или несколько случаев заболевания ОРВИ (14 332 [61,3%] из 23 364 участников), чем в группе плацебо (14 217 [62,3%] из 22 802 участников), ОШ=0,92 (95% ДИ 0,86–0,99; 37 исследований; $I^2=35,6\%$, гетерогенность=0,018).

Существенного влияния добавок витамина Д на риск развития одного или нескольких ОРВИ не наблюдалось ни в одной из подгрупп, рандомизированных с учетом исходной определенной концентрации 25 (ОН)D [16]. Однако защитные эффекты дотации наблюдались в исследованиях, в которых витамин Д вводился

- в режиме ежедневного дозирования (ОШ 0,78 [95% ДИ 0,65–0,94]; 19 исследований; $I^2=53,5\%$, гетерогенность=0,003),
- в эквиваленте суточной дозы 400-1000 МЕ (0,70 [0,55–0,89]; десять исследований; $I^2=31,2\%$, гетерогенность=0,16)
- в течение 12 месяцев или меньше (0,82 [0,72–0,93]; 29 исследований; $I^2=38,1\%$, гетерогенность=0,021),
- и участникам в возрасте 1,00–15, 99 лет при включении в исследование (0,71 [0,57–0,90]; 15 исследований; $I^2=46,0\%$, гетерогенность=0,027) [16].

Не наблюдалось значительного взаимодействия между распределением группы дотации витамина Д по сравнению с группой плацебо и дозой, частотой приема, продолжительностью исследования или возрастом (рисунк 2).

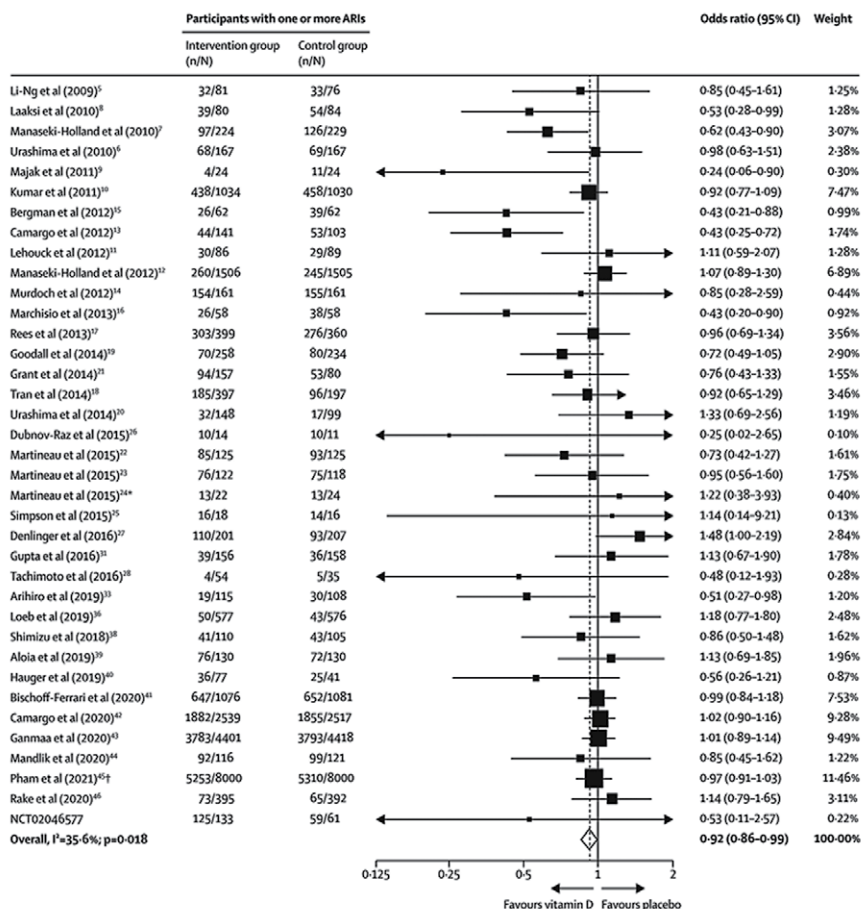


Рисунок 2

Метаанализ случайных эффектов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых сообщается о доле участников с одним или несколькими ОРИ [16]

Кроме того, не наблюдалось значительной разницы в доле участников, у которых было хотя бы одно серьезное нежелательное явление в группе приема витаминов по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,97 [0,86–1,07]; 36 исследований; $I^2=0,0\%$, гетерогенность=0,99). Риск систематической ошибки в отдельных исследованиях был оценен как низкий во всех испытаниях, кроме трех. Исследователи пришли к выводу, что, несмотря на доказательства значительной неоднородности исследований, добавление витамина Д было безопасным и в целом снижало риск ОРИ по сравнению

с плацебо, хотя снижение риска было небольшим. Защита была связана с введением суточных доз 400–1000 МЕ на срок до 12 месяцев, а возраст участников составлял 1,00–15,99 лет. Связь этих результатов с COVID-19 неоднозначна и требует дальнейшего изучения [16].

ВИТАМИН Д И COVID-19

Актуальные исследования дополнительного приема витамина Д и достижения его целевого содержания в сыворотке крови рассматривают различные возможные плеiotропные эффекты, потенциально положительно влияющие на течение коронавирусной инфекции. Можно выделить несколько основных направлений научных исследований.

Влияние на уровень Treg лимфоцитов. Так, в систематическом обзоре, выполненном Sheila A. Fisher и соавт., было показано, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, при которых оценивалась доля Treg, более высокое содержание наблюдалась в группе витамина Д по сравнению с контролем. [21]. В испытании здоровых субъектов было сообщено о значительном различии с более высоким процентом Treg, наблюдаемым в группе дополнительного приема витамина Д. Исследователями был сделан вывод, что дотация витамина Д может увеличивать соотношение Treg/CD3 как у здоровых людей, так и у пациентов с аутоиммунными нарушениями, а также может увеличивать функцию Treg, ограничивающих чрезмерное неспецифическое воспаление при COVID-19 инфекции [21, 22].

Витамин Д и цитокиновый шторм. Н. Alhassan Mohammed и соавт. выделили существующие факты о роли витамина Д в лечении аутоиммунных заболеваний (рисунок 3) [34].

Был проведен обширный поиск литературы в Интернете с использованием PubMed, MEDLINE и Scopus. Имеются накопленные данные исследований, которые демонстрируют, что витамин Д играет очень важную роль в регуляции иммунных ответов при аутоиммунных заболеваниях, а именно, Д уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) и увеличивает продукцию противовоспалительных [34, 35].

Витамин Д и гиперкоагуляция. Показана ассоциация между сниженным уровнем витамина Д и повышенным риском тромботических осложнений, часто встречающихся при COVID-19 инфекции [33].

Витамин Д и коморбидная патология. Дефицит витамина Д часто встречается при сахарном диабете и ожирении, которые в свою очередь являются известными факторами риска тяжелого течения COVID-19 [32, 36].

Взаимосвязь между уровнем витамина Д и сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с более тяжелым течением COVID-19 представлена в таблице 1.

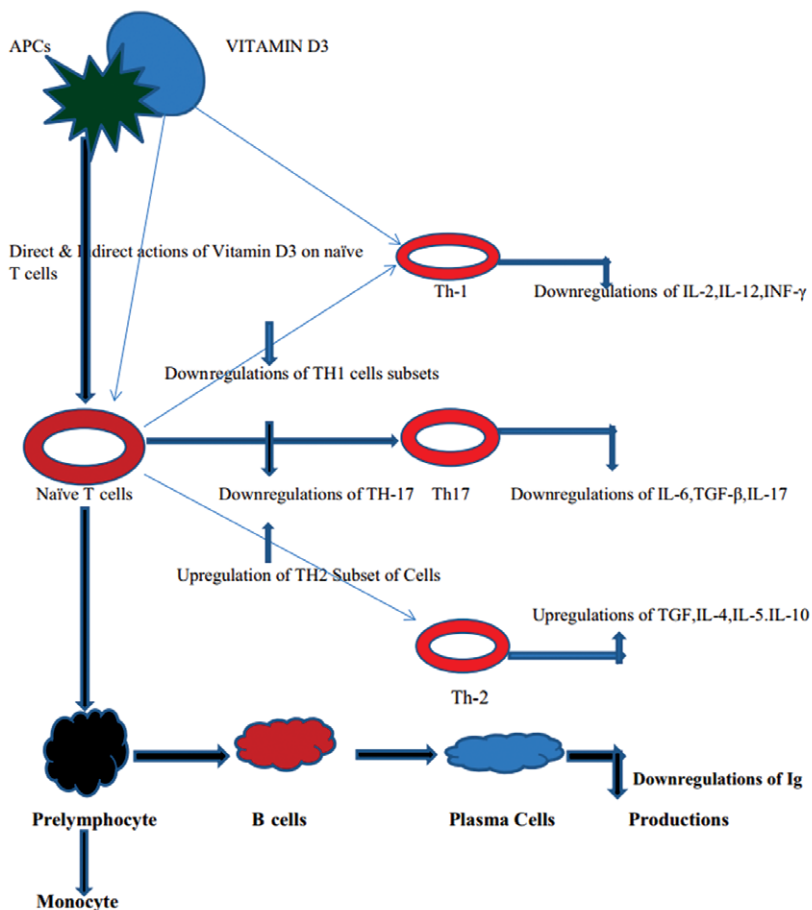


Рисунок 3

Иммуномодулирующие эффекты производных витамина Д в иммунной системе: Т-клетки, В-клетки, плазматические клетки, антигенпрезентирующие клетки (APC), IL, интерлейкин; Ig, иммуноглобулин; IFN-с, интерферон-с, TGF-б, трансформирующий фактор роста-б/

Была подтверждена обратная корреляция между статусом витамина Д и гипертонией, сильная обратная корреляция между статусом витамина Д, уровнем глюкозы натощак, HbA1c и диабетом 2-го типа, сильная обратная корреляция между статусом витамина Д и ожирением, сильная связь между этнической принадлежностью и дефицитом витамина Д без разницы с учетом пола [27–31].

Таблица 1

Ассоциативная связь между статусом обеспеченности витамином Д и демографическими характеристиками, влияющими на течение COVID-19

Автор, год	Демографическая характеристика	Тип исследования/ страна	Количество участников	Результаты
Kunutsor et al 2013, [28]	Артериальная гипертензия	Мета-анализ	283 537	Относительный риск АГ снижается на 0,88 (ДИ 95% 0,81–0,97) на каждые 10нг/мл увеличения уровня витамина Д
Mauss et al 2015, [29]	Сахарный диабет	Поперечное исследование/ Германия	1821	Уровень витамина Д менее 10 нг/мл ассоциирован с увеличением HbA1c ($p \leq 0,001$) и СД 2 ОШ 2,55 (95% ДИ 1,16–5,12))
Yao et al 2015, [30]	Ожирение	Метаанализ	13209	Дефицит витамина Д (различные критерии) увеличивает вероятность ожирения в 3,43 раза (95% ДИ 2,33 – 5,06)
Herrick et al 2019, [31]	Этническая принадлежность	Когортное исследование/ США	16180	Распространенность дефицита витамина D (<30 нмоль/л) 17,5% (95% ДИ 15,2–20,0) у темнокожих неиспанцев; 2,1% (95% ДИ 1,5–2,7) у неиспаноязычных белых

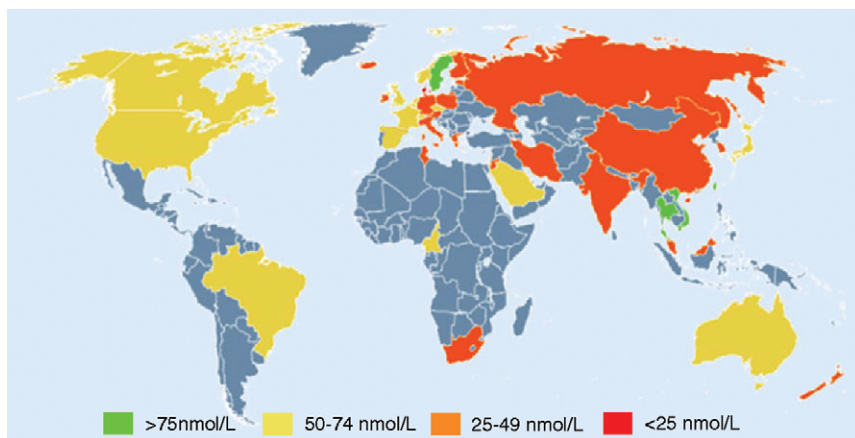
СТАТУС ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ Д И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19

Предшествующие исследования показали значительную взаимосвязь между уровнями витамина д и количеством случаев COVID-19 и смертей [17, 18, 19, 20], поскольку наиболее уязвимые для COVID-19 группы населения и страны также имеют наибольший дефицит витамина Д, как показано на рисунке 4.

При сопоставлении регионального распределения дефицита витамина Д среди здорового населения и заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, визуально определяется географическое соответствие [17–19].

Аналогичную значительную связь между географической широтой и смертностью от COVID-19 на миллион населения отображали J.M. Rhodes и соавт. в 117 странах с более чем 1 миллионом населения и более 150 зарегистрированных случаев на май 2020 (рисунок 5) [27].

Во многом эта связь связана с более молодым возрастом населения в некоторых странах. Однако поправка на процент населения ≥ 65 лет оставляет значительную взаимосвязь между широтой и смертностью от COVID-19 ($p=0,031$) с предполагаемым увеличением смертности



А



Б

Рисунок 4

Распределение дефицита витамина Д среди здорового населения во всем мире (А, верхний график [19]) и пандемии COVID-19 (Б, нижний график [17]).

на 4,4% для каждого 1 градуса широты к северу от 28 градуса северной широты [27].

Для изучения возможной тенденции было выполнено ретроспективное исследование данных пациентов с COVID-19 в Южной Азии, где по состоянию на 5 мая 2020 года зарегистрировано 573 550 случаев и 20 096 летальных исхода [8]. Для анализа отобраны медицинские данные 672 пациентов; включали пожилых людей старше 60 лет с информацией об

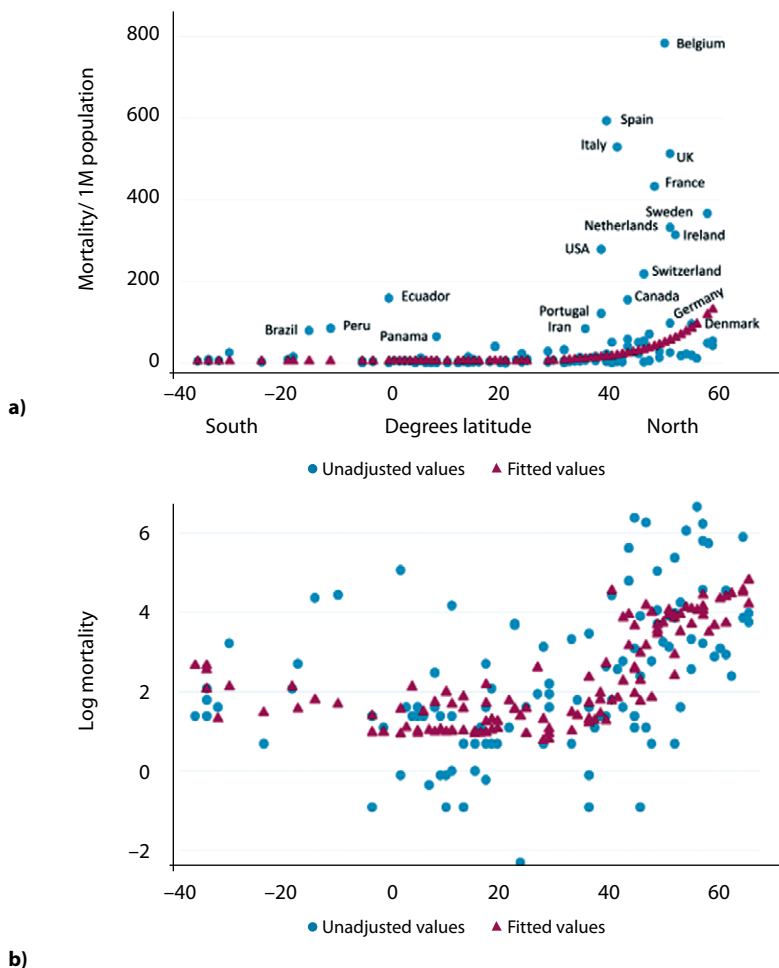


Рисунок 5

(а) Смертность от COVID-19 на 1 миллион населения по странам по сравнению с широтой столиц.

(б) Логарифм смертности от COVID-19 на 1 миллион по сравнению с географической широтой с поправкой на возраст и без нее (% ≥65 лет). Доступ к данным 18 мая 2020 г.

антропометрических данных, сопутствующих заболеваниях, уровнях кальцидиола. Окончательно проанализированы данные 176 пациентов, поскольку учитывалось содержание витамина Д в динамике [8]. Результаты работы представлены на рисунке 6.

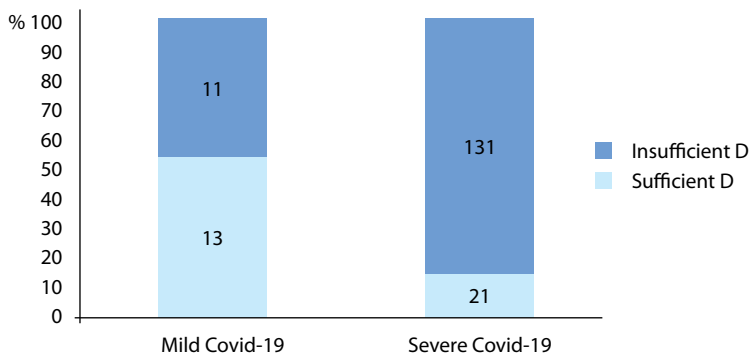


Рисунок 6

Течение инфекции COVID-19 и уровень сыровоточного витамина D

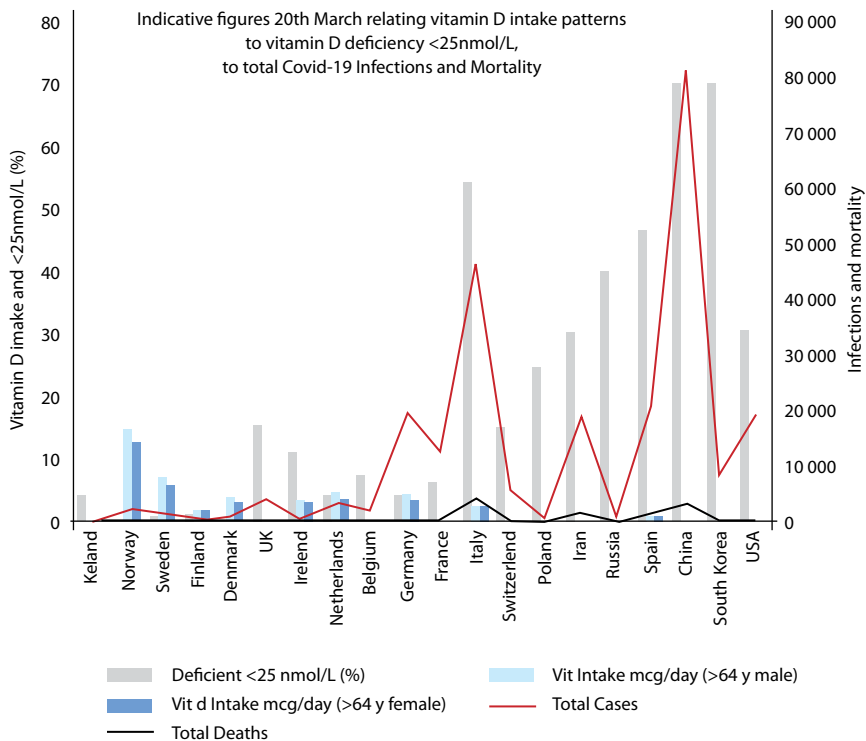


Рисунок 7

Графическое изображение соотношения содержания сыровоточного витамина D в плазме с количеством серьезных/критических случаев и общей смертностью от COVID-19

При достаточном содержании витамина D в организме количества случаев с тяжелым и удовлетворительным течением инфекции COVID-19 были сопоставимы. В то же время на фоне снижения уровня кальцидиола ниже нормы (<30 нг/мл) количество тяжелых пациентов и летальных исходов достоверно преобладало.

Аналогичная тенденция прослеживается в Европейском регионе [9]. R. Brown, A. Sarkar проанализировали результаты популяционных исследований уровней витамина D в сыворотке крови и количестве случаев COVID-19 инфекции в соответствующих регионах (рисунок 7).

Сопоставив графики, представленные на рисунке 3, исследователи сделали вывод, что общий уровень заболеваемости COVID-19 в разных странах в определенной степени коррелирует с процентной долей дефицита витамина D в популяции (дефицит констатировался при уровне витамина D менее 25 нмоль/) и в некоторой степени коррелирует с более высоким уровнем витамина D в плазме и более высоким потреблением его с пищей [9].

Zhila Maghbooli, Michael F Holick и соавт. проанализировали данные 235 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 инфекции [10]. 74% пациентов имели тяжелое течение заболевания, а 32,8% получали достаточное количество витамина D. После поправки влияющих факторов была выявлена значимая связь между достаточностью витамина D и снижением клинической тяжести, стационарной смертности, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и увеличением процентного содержания лимфоцитов. 9,7% пациентов старше 40 лет, у которых было достаточно витамина D, умерли от инфекции по сравнению с 20%, у которых уровень циркуляции 25 (ОН) D <30 нг/мл [10].

Исследование показывает, что пациенты, госпитализированные с COVID-19 и имеющие достаточный уровень витамина D, демонстрируют значительное снижение тяжелых исходов и более низкий риск смерти по сравнению с недостаточным уровнем.

Достоверное снижение уровня СРБ в сыворотке, маркера воспаления, наряду с повышенным процентом лимфоцитов, позволяет предположить, что полноценная обеспеченность витамином D также может помочь модулировать иммунный каскад, возможно, за счет снижения риска цитокинового шторма в ответ на вирусную инфекцию [10].

Систематический обзор и метаанализ 27 исследований, выполненный Pereira M. et. al., показал, дефицит витамина D утяжеляет течение

COVID-19 [24]. Для анализа были отобраны обсервационные исследования, в которых определялся уровень витамина Д у взрослых пациентов с COVID-19. Дефицит витамина Д не ассоциировался с более высоким шансом инфицирования COVID-19 (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,80 – 1,88). Однако тяжелые случаи COVID-19 на 64% чаще встречались у пациентов с дефицитом Д (ОШ 1,64; 95 ДИ 1,30–2,09) по сравнению со среднетяжелыми случаями. Недостаточность витамина Д увеличивала шанс госпитализации (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,41–2,21) и неблагоприятного исхода от COVID-19 (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,06–2,58) [24].

В ретроспективном когортном испанском исследовании F. Masaya et. al., включившем 80 последовательно госпитализированных пациентов с подтвержденной COVID-19, оценивали влияние дефицита витамина Д (содержание в сыворотке менее 20 нг/мл) на риск неблагоприятных исходов инфекции [25]. Была показана тенденция в виде связи между дефицитом витамина Д и повышенным риском развития тяжелой формы COVID-19 (ОШ 3,2; 95%ДИ 0,9–11,4, $p=0,07$). Установлено, что мужской пол ассоциирован с дефицитом витамина Д и тяжелым течением COVID-19 в молодом возрасте [25].

Влияние уровня витамина Д в сыворотке крови на тяжесть COVID-19 исследовали Ye K. et. al. при выполнении исследования случай-контроль. [26]. Был определен уровень 25-гидроксивитамина Д у 80 здоровых лиц и 62 пациентов с диагностированной COVID-19. Уровень витамина Д был значимо ниже у пациентов с короновирусной инфекцией, чем у лиц без нее. Содержание 25(ОН)Д было наименьшим в группе тяжелых и реанимационных пациентов, по сравнению с лицами с нетяжелым течением инфекции. Дефицит витамина Д был обнаружен у 41% пациентов с COVID-19 и только у 11,1% здоровых лиц. В то же время дефицит витамина Д у тяжелых и реанимационных пациентов достигал 80%, а у лиц с нетяжелым течением составлял 36% [26]. Уровень 25(ОН)Д 41,19 нмоль/л определен в данном исследовании как протективный в отношении течения COVID-19.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ВИТАМИНА Д У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Протокол Eastern Virginia Medical School, EVMS [23].

Профилактика инфицирования COVID-19:

- холекальциферол 1000–3000 МЕ/сутки (рекомендуемая суточная доза – 800-1000 МЕ, безопасная верхняя граница – до 4000 МЕ сутки).

Для амбулаторных пациентов с симптомами COVID-19:

- холекальциферол 2000–4000 МЕ/сутки

Стационарные пациенты с COVID-19 вне ОРИТ (среднетяжелая форма инфекции) и в ОРИТ (тяжелая форма инфекции, пациенты в критическом состоянии):

- холекальциферол 20 000–60 000 МЕ вся доза однократно перорально. Впоследствии повторить прием 20 000МЕ каждые 7 дней до выписки из стационара.

Суммируя эффекты витамина Д при COVID-19, можно сказать, что:

- витамин Д оказывает иммуномодулирующее и антитромботическое действие при COVID-19;
- дефицит витамина Д может быть ассоциирован с повышенным риском инфицирования COVID-19;
- уровень витамина Д коррелирует с тяжестью течения коронвирусной инфекции, вероятностью ее осложнений и неблагоприятного исхода заболевания;
- рекомендуется прием витамина Д для снижения рисков инфицирования COVID-19, а также для снижения тяжести ее течения в случае развития;
- необходимы дальнейшие исследования, чтобы окончательно установить роль витамина Д при COVID-19, а также определить оптимальные режимы дозирования в различных клинических ситуациях.

Таким образом, растущее количество исследований продемонстрировало, что обеспеченность витамином Д является важным фактором риска, влияющим на клиническую тяжесть широкого спектра инфекций. Расстройства иммунной системы, быстрая прогрессия метаболических нарушений играют критическую роль в усугублении тяжести инфекции. Проводимые исследования, нацеленные на выявление связи между обеспеченностью организма витамином Д и тяжестью течения коронвирусной инфекции, позволяют, с одной стороны, обнаружить новые механизмы реализации эффектов витамина Д, в том числе в формировании иммунного ответа, и установить его возможную терапевтическую значимость в лечении пациентов с COVID-19 инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wacker M., Holick M.F. (2013) Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, no 5, pp. 111–48.
2. Gröber U., Holick M.F. (2013) Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
3. Gröber U. (2013) Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*, no 5(3), pp. 331–347.
4. Hossein-nezhad A., Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. (2013) 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*, no 8, pp. 58-72. doi: 0.1371/journal.pone.0058725.
5. Holick M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – № 357 (3). – P. 266-281.
6. Hansdottir, Sif. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense / Sif. Hansdottir et al. // *The Journal of Immunology*. – 2008. – № 181 (10). – P. 7090-7099.
7. Chen, S. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation / S. Chen et al. // *The Journal of Immunology*. – 2007. – № 179.3. – P.1634-1647.
8. El James Glicio. Vitamin D Level of Mild and Severe Elderly Cases of COVID-19: A Preliminary Report / El J. Glicio, S. Neelam, R. Rashi, D. Ramya // *SSRN's*. – Date Written: May 5, 2020 [Electronic resource]. – Mode of access: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=35993258.
9. Vitamin D deficiency: a factor in COVID-19, progression, severity and mortality? – An urgent call for research / R. Brown, A. Sarkar // *MitoFit Preprint Arch* (2020) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.bioblast.at/index.php/MitoFit>.
10. Maghbooli, Z. Expression of Concern: Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection / Z. Maghbooli et al. // *PLoS One*. – 2020. – № 15(Vol.10) . – e0240965.
11. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health* 2020; 3: 106–10.
12. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7: 4240–70.
13. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 321–29.
14. 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: 3020.
15. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583.
16. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials / David A Jolliffe et. al. // Published online March 30, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).
17. M. Verdoia, G. De Luca. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic / QJM: An International Journal of Medicine, 2021, Vol. 114, No. 1.
18. Illie PC, Stefanescu C, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32:1195–8. doi: 10.21203/rs.3.rs-21211/v1.
19. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* 2012; 7:155–72.
20. Kakodkar P, Kaka N, Baig MA. Comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020; 12:e7560. doi:10.7759/cureus.7560.
21. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review / Sheila A. Fisher et. al. // *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222313>.
22. Prietl B., Treiber G, Pieber RT., Amrein K. Vitamin D and immune function / *Nutrients*. – 2013 Jul 5;(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502.
23. EVMS (Eastern Virginia Medical School) critical care covid-19 management protocol https://www.evms.edu/covid-19/covid_care_for_clinicians/ Дата доступа – 02.04.2021.
24. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis / M. Pereira et al. // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090. To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>.
25. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection / F. Macaya et al. // *Nutr Hosp*. 2020 Oct 21;37(5):1039-1042. doi: 10.20960/nh.03193.
26. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity? – A Case-Control Study / Kun Ye et al. // *Journal of the American College of Nutrition Received, Published online: 13 Oct 2020*.
27. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis / J. M. Rhodes et. al. // *Journal of Internal Medicine*, 2021, 289; 97–115.
28. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 205–21.
29. Mauss D, Jarczok MN, Hoffmann K, Thomas GN, Fischer JE. Association of vitamin D levels with type 2 diabetes in older working adults. *Int J Med Sci* 2015; 12: 362–8.
30. Yao Y, Zhu L, He L et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 14977–84.
31. Herrick KA, Storaard RJ, Afful J et al. Vitamin D status in the United States, 2011–2014. *Am J Clin Nutr* 2019; 110: 150–7.
32. The Evolution of Covid-19 in Italy after the Spring of 2020: An Unpredicted Summer Respite Followed by a Second Wave / Giuseppe De Natale et. al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 8708; doi:10.3390/ijerph17238708.
33. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis / S. Mohammad, A. Mishra, M. Zahid Ashraf // *Biomolecules* 2019, 9, 649; doi:10.3390/biom9110649.
34. Immunomodulatory and Immunosuppressive Roles of 1a,25(OH)2D3 in Autoimmune Diseases / H. Alhassan Mohammed et al. // *Scandinavian Journal of Immunology*, 2017, 85, 95–103.
35. Vitamin D's Effect on Immune Function / Pieter-Jan Marten et al. // *Nutrients* 2020, 12, 1248; doi:10.3390/nu12051248.
36. Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? / E. Kenneth Weir et al. // *Clinical Medicine* 2020 Vol 20, No 4: e107–8.