

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

REVIEWS OF LITERATURE

УДК 616.921.5-07-084-053.2**ВІТАМІН D, ІМУННА СИСТЕМА І ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ****В.Г. Майданник****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ****Vitamin D, immune system and prevent of acute respiratory tract infections****Maidannyk V.G.****A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

The article analyzes the overall effect of vitamin D supplements to assess the risk of acute respiratory infections and identifies factors that change this effect. It was shown that taking vitamin D was safe and protected from acute respiratory infections in general. Patients who were very vitamin D deficient and those not receiving bolus doses experienced the most benefit.

Keywords: Acute respiratory infections, vitamin D.**Вітамін D, імунна система і профілактика гострих респіраторних інфекцій****Майданник В.Г.****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ**

В статті проведений аналіз загального ефекту добавки вітаміна D для оцінки ризику інфікування гострих дихальних шляхів та визначені фактори, що змінюють цей ефект. Показано, що прийом вітаміну D був безпечним і захищав від гострих респіраторних інфекцій в цілому. Пацієнти з дефіцитом вітаміну D і без болусного введення, отримали найбільшу користь.

Ключові слова: Гострі респіраторні інфекції, вітамін D.**Адреса для кореспонденції:**

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є основною причиною глобальної захворюваності і смертності. Вони призводять до 10% відвідувань амбулаторних і невідкладних відділень тільки в США [1] і приблизно 2,65 млн смертей у всьому світі [2].

Загальновідомо, що вітамін D є основою профілактики і лікування рахіту [3-7]. Але останнім часом переконливо було показано, що вітамін D суттєво впливає на стан імунної системи організму [4, 8, 9]. Тому перш ніж розглянути вплив вітаміну D на перебіг ГРІ, необхідно оцінити роль різних ланок імунної системи при розвитку даної патології.

Вроджена імунна відповідь. При вдиханні респіраторних вірусів вони спочатку зв'язуються з неспецифічними рецепторами на респіраторному епітелії, як правило, з такими гліколіпідами або глікопротеїнами, як молекула міжклітинної адгезії (ICAM) -1. В подальшому, мембранний синтез або ендцитоз виконує контроль, поглинаючи вірус і стимулюючи подальшу їх реплікацію, транскрипцію і трансляцію нових вірусів, які потім можуть призводити до зараження нових клітин. Однак, після того, як клітина була інфікована, патоген-асоційовані молекулярні структури (PAMPs) на вірусі можуть бути розпізнані різними внутрішньоклітинними вродженими рецепторами розпізнавання патогенів (PRR). Зокрема, такими як Toll-подібні рецептори (TLR), рецепторами, подібними до гену I (RLR), індукованою ретиноєвою кислотою (RIG-I), і рецепторами (NLR), подібними до нуклеотидно зв'язаного олігомерного домену (NOD) [10].

Було показано, що епітеліальні клітини легень експресують всі відомі людські TLR і RLR, які виявляють віруси, і ліганди для цих PRR активують епітеліальні клітини, щоб запустити швидку імунну відповідь проти вірусної інвазії [11]. На додаток до контактного зараження епітеліальних клітин, внутрішньо епітеліальні дендритні клітини (DCs), які знаходяться трохи нижче респіраторного епітелію, і тканинні гістіоцити постійно збирають частки в просвіті дихальних шляхів і можуть поглинути їх за допомогою фагоцитозу і макропіноцитозу, тим самим активуючи PRR і запускаючи імунну відповідь [12, 13].

Внутрішньоклітинні рецептори TLR 3, 7, 8 і 9, які локалізуються в основному на мембрані ендоплазматичного ретикула (ER) перед залежним UNC93B1 (білок, що містить мульти-трансмембранний домен ER), спрямовано переміщуються до ендолісоми після інфікування вірусами [14, 15]. Ці TLR з нуклеїновою кислотою розпізнають одноланцюгову РНК (TLR 7/8) або неметилвані CpG дволанцюгових мотивів ДНК (TLR 9) вірусного генома або проміжну дволанцюгову РНК (TLR 3), яка утворюється під час вірусної реплікації [16-19]. Крім того, рецепторні комплекси TLR4 і TLR2 здатні прямувати до ендолісоми і можуть грати певну роль в розпізнаванні вірусів [19-23]. Віруси, що не розпізнаються TLR, можуть бути розпізнані RLR, які присутні в усій гіалоплазмі, причому RIG-I мають важливе значення для імунної відповіді на численні РНК-віруси [24], а пов'язаний з диференціюванням меланоми ген 5 (MDA5) має вирішальне значення для розпізнавання пікорнавіру-

сів [26]. Крім того, було показано, що цитозольні NLR NOD2 зазвичай пов'язані з розпізнаванням бактеріального мурамілового дипептиду, залученого до розпізнавання геному ssRNA RSV [26].

При взаємодії PAMP-PRR і активації сигнальних шляхів трансдукції IFN типу I (IFN- α і IFN- β) продукуються деякі найбільш ранні цитокіни. Їх транскрипція і подальше зв'язування з рецептором IFN індукують експресію різних інтерферон-стимульованих генів (ISG). Причому їх продукти змінюють противірусні та імуномодулюючі дії для обмеження і очищення від інфекції [27]. Особливості індукованого антивірусного стану включають резистентність до вірусної реплікації у всіх клітинах, індукцію апоптичної загибелі клітин в інфікованих клітинах, збільшення експресії класу I основної гістосумісності (MHC) для посилення прояву антигенів, активацію дендритних клітин (DCs) і макрофагів, а також стимуляцію NK-клітин (природних кілерів) для посилення їх цитолітичної активності [28]. Запальні цитокіни TNF- α , IL-1 β , IL-6 і IL-12 також утворюються на ранній стадії вродженої імунної відповіді. Ці цитокіни сприяють екстравазації лейкоцитів шляхом збільшення ендотеліальної експресії молекул адгезії, таких як ICAM-1 і VCAM-1, підвищують проникність судин, індукують синтез білків гострої фази і сприяють накопиченню і активації клітин адаптивної імунної відповіді. Крім того, IL-1 β і TNF- α підсилюють запальну реакцію, запускаючи подальшу активацію NF- κ B і MAPK [29].

Вроджена PRR-сигналізація також призводить до продукування хемокинів CXCL8, CXCL9, CXCL10 і IL-15, які полегшують накопичення нейтрофілів і NK-клітин відповідно [30, 31]. Хоча нейтрофіли і макрофаги мають чітко визначені ролі в бактеріальному вродженому імунітеті, їх функція в противірусному імунітеті менш ясна і, ймовірно, є мінімальною. При цьому пригнічення накопичення нейтрофілів в легенях продемонструвало відсутність впливу на перебіг грипозної інфекції [32], а антигенна здатність макрофагів в респіраторному тракті була обмежена [33, 34]. Антимікробний пептид LL-37, який продукується як нейтрофілами, так і макрофагами, традиційно розглядається як компонент імунної відповіді на бактерії. Проте, антивірусна активність LL-37 була також продемонстрована проти вірусів грипу і RSV [35]. Було продемонстровано порушення мембрани вірусу грипу [36], модифіковане утворення цитокінів [36], підсилення передачі сигналів TLR3 [37], а також прямий вплив на вірусні частинки RSV і інфіковані епітеліальні клітини зі зменшенням поширення інфекції та інгібуванням утворенням нових вірусних частинок [38].

Макрофаги також можуть мати вирішальну роль в усуненні запалення та інфекції для запобігання імунопатології. Вони здатні фагоцитувати інфіковані клітини і апоптотичні продукти клітинного розпаду, які, якщо вони залишені в просвіті, можуть виділяти хемокини, такі як CXCL9 і CXCL10, що призводить до накопичення запальних клітин і збільшення пошкодження тканин, які не залучені до цих процесів. За відсутності альвеолярних макрофагів або, коли у

макрофагів порушена функція, після зараження RSV може статися оклюзія дихальних шляхів через накопичення запальних клітин, інфікованих вірусом клітин, апоптотичних продуктів клітинного розпаду і сироваткових білків, що призводить до важкого і потенційно смертельного бронхіоліту [39]. Аналогічним чином, після зараження вірусом грипу у мишей, позбавлених альвеолярних макрофагів, був продемонстрований легеневий альвеолярний протеоз (PAP) внаслідок накопичення поверхнево-активної речовини і збою в еффероцитозі, що призвело до порушення газообміну і смертельної гіпоксії [40].

Таким чином, макрофаги, можливо, відіграють життєво важливу роль в антивірусній імунній відповіді, продукуючи антимікробні пептиди під час вродженої імунної відповіді, і фагоцитуючи мертві клітини і продукти клітинного розпаду для запобігання імунопатології.

Адаптивна імунна відповідь. Проведеними дослідженнями було показано, що сигналізація PRR сприяє дозріванню і спрямованій міграції дендритних клітин з вивільненням хемокінів CCL2 і CCL20 і підвищеній експресії CCR7 [41,42]. Таким чином, через 72 години після зараження дендритні клітини з антиген-МНС комплексами мігрують через аферентні лімфатичні судини у вторинні лімфатичні вузли, де вони утворюють взаємодії з лімфоцитами CD4+ і CD8+ T, що не одержували терапії. Ці T-лімфоцити активуються, розмножуються, диференціюються в ефекторні T-клітини і мігрують через еферентні лімфатичні судини в кровотік. Кілька хемокінів, таких як CCL3, CXCL9 і CXCL10, експресуються в респіраторному епітелії і призводять до змін спорідненості інтегрину, дозволяючи ефекторним T-клітинам зв'язуватися з ендотелієм і мігрувати до інфікованої тканини [19, 43-46].

Для ефективного видалення вірусу потрібні Th1 ефекторні T-клітини, які синтезують IL-2, TNF- і IFN-γ для активації NK-клітин і індукують генерацію цитолітичних молекул. Ефекторні T-клітини CD8+ і NK-клітини можуть потім індукувати апоптоз інфікованих клітин шляхом виділення цитолітичних гранул або шляхом прямої взаємодії між поверхневим Fas-рецептором і Fas-лігандом (FasL) [19].

Було також продемонстровано, що B-клітини відіграють важливу роль в імунній відповіді на високопатогенні вірусні інфекції. Контакт між T-клітинами CD4+ і B-клітинами, які не отримали терапії, у вторинних лімфоїдних тканинах призводить до їх перерозподілу і переключення класу антитіл з нейтралізуючими вірус-специфічними антитілами, які мають вирішальне значення для оптимального виведення вірусу. Крім того, вірусні компоненти, які експресуються на інфікованих клітинах, дозволяють пов'язувати антитіла, тим самим запускаючи залежну від антитіл клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC), в результаті чого CD16 розпізнає на NK-клітинах Fc-частину антитіл, зв'язаних з поверхнею, і вбиває клітину-мішень [19, 47-49].

Комплемент також все частіше визнається в якості важливого компонента антивірусного імунітету, як було роз-

глянуто в недавній роботі [50]. Еволюція механізмів ухилення вірусами підкреслює важливість комплемента в антивірусному імунітеті, наприклад, в матричному білку M1 грипу А, здатним зв'язуватися з C1q, щоб запобігти взаємодії з антитілами на поверхні інфікованих клітин [50, 51]. Тому в сукупності ці ефекторні механізми адаптивної імунної відповіді швидко видаляють вірусну інфекцію.

Метаболізм вітаміну D. Загальновідомо, що вітамін D (холекальциферол) діти отримують з продуктами харчування, перш за все з риби, або з ультрафіолетового (УФ)-опосередкованого синтезу в шкірі. Так, під впливом УФ променів, які в основному мають довжину хвилі 290-310 нм, з 7-дегідрохолестерину (7-DHC) в мальпігієвому і базальному шарах шкіри утворюється провітамін D3, який піддається в шкірі неферментативному перетворенню в вітамін D3 (холекальциферол). Частково він піддається розпаду з утворенням неактивних метаболітів (наприклад, люмістерол, тахістерол), а основна частина вітаміну D3 зв'язується з сироватковим альфа-2-глобуліном, так званим вітамін-D-зв'язуючим глобуліном (ДСГ), утворюючи транспортну форму вітаміну D3. Після чого циркулюючий в крові вітамін D3 захоплюється купферовськими клітинами печінки, де він піддається подальшому метаболізму під дією мембранного фермента сімейства цитохрома P450 25-гідроксилази (CYP27A1) з утворенням 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D3), а інша його частина фіксується в жирових тканинах і в м'язах, представляючи собою резервну форму. Цей 25(OH)D3 є циркулюючою формою вітаміну D з періодом напіврозпаду приблизно від двох тижнів до двох місяців [52-54], а його концентрація в сироватці крові використовується для визначення балансу вітаміну D.

Подальше гідроксилювання в нирках за допомогою мітохондріального фермента сімейства цитохром P450 1α-гідроксилази (CYP27B1) та 24-гідроксилази призводить до синтезу високоактивних метаболітів 1α,25-дигідроксихолекальциферолу (1α,25(OH)2D3), таких як 1α,25(OH)2D і 24,25(OH)2D, а також лігування нуклеарних рецепторів вітаміну D (VDR), що дозволяє подальше зв'язування з елементами, чутливими до вітаміну D (VDRE), в промоторних областях певних генів, що призводить до репресії або індукції транскрипції генів [55] (рис.1).

Необхідно відзначити, що VDR розташовані всередині плазматичної мембрани або її компонентів кавеоли [56-58]. При цьому лігування призводить до отримання 1α,25(OH)2D3-опосередкованих негеномних швидких відповідей через активацію другої матричної системи, такої як фосфоліпаза C, протеїнкіназа C і фосфатиділінозитол-3-кіназа (PI3K). Це ініціює різні внутрішньоклітинні ефекти, такі як відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів і передача сигналів Ras/MAPK [58, 59].

Виявлення копійності VDR у всій імунній системі, спостереження за тим, як експресія VDR регулюється імунною сигналізацією, а також виявлення експресії цитохром p450 CYP27B1 імунними клітинами направило дослідження віта-

міну D в область імунології [60-64], де асоціації низьких рівнів 25(OH)D3 сироватки крові спостерігаються при ауто-імунних захворюваннях, раку, серцево-судинних захворюваннях і респіраторних інфекціях [65-68]. Слід звернути увагу на те, що був відмічений певний зв'язок між лігуванням Toll-подібних рецепторів (TLR) і секрецією цитокінів, експресією CYP27B1 і експресією VDR. За відсутності будь-якого впливу гомеостатичних агентів кальцію [69-71] і з дефектним механізмом негативного зворотного зв'язку [72, 73], екстра-ниркове 1 α -гідроксильовання в клітинах, таких як моноцити і макрофаги, регулюється в першу чергу імунними входами.

Імуномодуюча дія метаболітів вітаміну D. Як відомо, імунна система реагує на циркулюючі рівні 25(OH)D і забезпечує стійке і потенційно вигідне утворення 1,25(OH)2D під час імунної відповіді [73]. Метаболізм вітаміну D в макрофагах пов'язаний з розпізнаванням патогенів, що робить його невід'ємною частиною вродженої імунної відповіді [74]. Лігування гетеродимера TLR2/1 в макрофагах продемонструвало підвищення регуляції CYP27B1, і ліганди TLR8 CL097, і ssRNA40 також продемонстрували запуск дозозалежного збільшення мРНК CYP27B1 і експресії білка в макрофагах [75]. Аналогічним чином, лігування TLR4 за допомогою LPS активує експресію CYP27B1 в моноцитах [76, 77]. У дендритних клітинах лігування TLR4 за допомогою LPS або монофосфорил ліпиду А (MPLA) і лігування TLR3 за допомогою poly I:C індукують експресію CYP27B1, яка змінює міграційні властивості DC, щоб дозволити їх локалізації в недренуючих вторинних лімфоїдних органах представляти собою антигенні пептиди у CD4+ T-клітин [78-80]. Аналогічним чином, в людських клітинах трахеобронхіального епітелію (hTBE) було продемонстровано збільшення стимуляції poly I:C і додавання живих RSV для збільшення експресії CYP27B1, поліпшення конверсії 25(OH)D до 1,25(OH)2D і посилення мРНК кателіцидіна [81]. З експресією TLR в декількох типах клітин і можливістю реагування на різні патогени також можливо, що інші TLR або альтернативні PRR можуть сприяти додатковій нирковій експресії CYP27B1, дозволяючи локальне продукування 1,25(OH)2D, щоб мати ще більший вплив на імунну відповідь.

Точний механізм, за допомогою якого лігування TLR підсилює продукування CYP27B1, не було повністю визначено, хоча були залучені шляхи JAK-STAT, NF- κ B і p38 MAPK і фосфорилування транскрипційного фактора C/EBP β p38 MAPK [77]. Крім того, було продемонстровано, що IL-15 виступає в якості посередника в просуванні локалізованої активності CYP27B1 і синтезу 1,25(OH)2D. TLR 2/1 за допомогою тріацілірованого ліпопептиду M.tuberculosis 19 kDa антигену в людських моноцитах запусив секрецію IL-15, яка була потрібна для регуляції CYP27B1 і VDR, а також подальшого продукування LL-37 [82]. Інші цитокіни, такі як IL-13, IFN γ , IL-4, IL-1, IL-2 і TNF- α , також брали участь в якості регуляторів експресії CYP27B1 і метаболізму вітаміну D [77, 83-86]. Шляхи, які беруть участь в транскрипції CYP27B1, регулю-

вані цитокіном, такі ж, як і у відповідності до регульованого лігування TLR, описаного вище [84].

Таким чином, було показано, що додатковий нирковий синтез 1,25(OH)2D регулюється лігуванням TLR і секрецією цитокінів, використовуючи складні перехресні з'єднання між різними сигнальними шляхами. Отже, при наявності достатньої кількості циркулюючих рівнів 25(OH)D інфікування респіраторними вірусами, що приводить до розпізнавання TLR і продукування цитокінів, здатне збільшувати рівні 1,25(OH)2D, гіпотетично змінюючи імунну відповідь для кращого реагування на ці патогени.

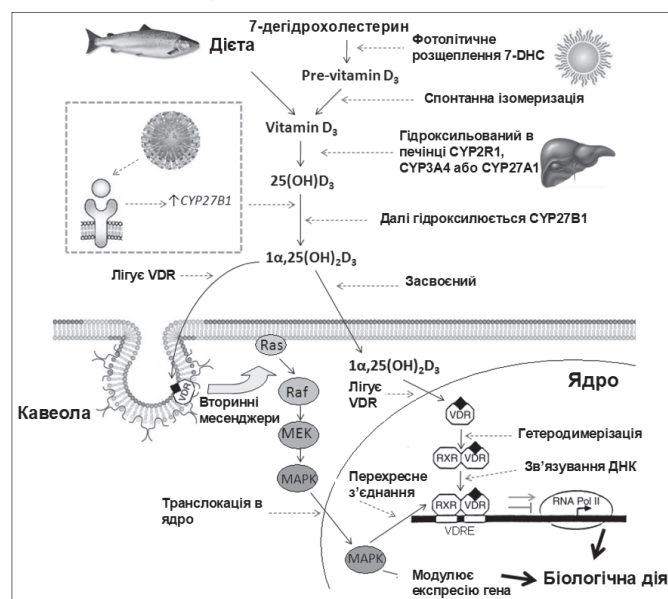


Рис. 1. Метаболізм 1,25(OH)2D3 [9]

Вплив вітаміну D на вроджену імунну відповідь на респіраторні патогени. Вітамін D по різному впливає на імунну систему завдяки експресії VDR і ферменту CYP27B1 більшості імунних клітин [87]. Найбільш часто ефект вітаміну D виражається на LL-37 і така його експресія зазвичай використовується для демонстрації підвищеної експресії CYP27B1 і активності 1,25(OH)2D. Кателіцидіни є багатофункціональними антимікробними пептидами, і єдиною формою у людей є людський катіонний антимікробний пептид 18 kDa (hCAP-18). З цього прекурсор активна форма LL-37 розщеплюється серин-протеазою 3 на нейтрофілах [88]. Хоча метод розщеплення не був продемонстрований в інших типах клітин, було показано, що LL-37 присутній в епітеліальних клітинах, моноцитах, NK-клітинах, В-клітинах і $\gamma\delta$ T-клітинах [89], і може бути виділений за допомогою респіраторних епітеліальних клітин на поверхню дихальних шляхів, щоб сформувати першу лінію захисту від інвазійних патогенів [90]. Він має безліч функцій, як описано в інших розділах [91-96], таких як пряме полегшення хемотаксису імунних клітин і модифікація диференціювання DC, і традиційно розглядається як компонент тільки імунної відповіді на бактерії, а також безпосередньо показав себе дії проти вірусів [35, 36, 38, 112-115].

Численні дослідження продемонстрували роль, яку відіграють 1,25(OH)2D-перев'язаних VDR при зв'язуванні

з VDRE в промоторі гена кателіцидіна для посилення продукування hCAP-18 [97-100]. Це вказує на потенційний механізм, при якому вітамін D може посилити вроджений імунітет до респіраторних інфекцій. Проксимальна промоторна область гена DEFB4 також містить VDRE, дозволяючи 1,25(OH)2D активувати експресію β -дефензину 2 [97]. Це ще один антимікробний пептид, який, подібно до LL-37, здатний індукувати хемотаксис імунних клітин і, як було показано, пригнічує RSV-інфекцію [101, 102].

На додаток до антимікробної індукції пептиду доведено, що вітамін D модулює вроджену імунну систему багатьма різними способами. Індукування моноцитів в макрофаги індукується [103] з підвищенням фагоцитарної і хемотаксичної здатності макрофагів [104]. Це полегшує еферозитоз і запобігає імунопатології. Одним з сигнальних шляхів, регульованих вітаміном D, є комплекс фосфатидилінозитол-3-кінази III класу (PI3KC3) з сигналом PI3K, пов'язаним з генерацією моноцитів і макрофагів ROS і iNOS [105, 106]. Було показано, що оксидантна реакція володіє сприятливими антивірусними ефектами [107-110], хоча аномальна індукція пов'язана з патофізіологією і пошкодженням тканин [111-113].

Таким чином, вітамін D може відігравати важливу роль в окислювально-відновному гомеостазі з підтвердженням як оксидантної індукції ROS, так і iNOS для посилення антивірусного відповіді [106, 114] і антиокислювального інгібування iNOS, і індукції шляхів очищення ROS для запобігання імунопатології [115-117].

Також була продемонстрована здатність 1,25(OH)2D індукувати аутофагію моноцитів. Аутофагія діє як частина імунної системи для видалення пошкоджених білків і органел, і є важливим механізмом захисту організму від вірусних інфекцій [118]. Було показано, що вітамін D індукує аутофагію, регулюючи множинні асоційовані шляхи, такі як Vcl-2, мішень рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR), комплекс фосфатидилінозитол-3-кінази III класу і продукування кателіцидіна, що потенційно збільшує виведення вірусів і вірусних компонентів [105, 119, 120].

Було також продемонстровано, що рецептори розпізнавання структур регулюються вітаміном D. Експресія TLR2 і TLR4 відзначена зниженням в моноцитах, що призводить до порушення передачі спадних сигналів і зниженої реактивності до патоген-асоційованої молекулярної моделі (PAMPs). З урахуванням того, що цей ефект найбільш помітний через 72 години, був запропонований механізм негативного зворотного зв'язку, при якому надмірна активація TLR запобігає на більш пізніх стадіях інфекції, щоб послабити запалення [121]. І навпаки, CD14, додатковий білок до TLR4, який також був пов'язаний з TLR2 [122], був активований 1,25(OH)2D [121, 123, 124], але цього ефекту було недостатньо для відновлення спадних сигналів TLR [121]. Крім того, на відміну від його ефектів в моноцитах, було продемонстровано, що

1,25(OH)2D викликає активацію TLR2 в кератиноцитах, запускаючи механізм, за допомогою якого вітамін D може запобігти інфікуванню ран [125]. Нарешті, внутрішньоклітинний рецептор NOD2 індукується 1,25(OH)2D в мієлоїдних і епітеліальних клітинах через два дистальних VDRE в гені NOD2. Додавання MDP (лизосомальний продукт розщеплення бактеріального пептидоглікана) до 1,25(OH)2D-індукованого NOD2 посилює NF- κ B-сигнали і подальшу експресію β -дефензину 2 [126].

Вплив вітаміну D на адаптивну імунну відповідь на респіраторні патогени. Вітамін D модулює також адаптивну імунну відповідь і діє як ключовий посередник між вродженим і адаптивним імунітетом через його вплив на презентацію антигену. Дендритні клітини (DC) є найбільш потужними антиген-презентаційними клітинами і, як такі, безпосередньо впливають на активацію лімфоцитів і індукцію адаптивної імунної відповіді. Вони знаходяться в периферичних тканинах в незрілому стані і опосередковують поглинання антигену. Це відбувається поки сигнал дозрівання не викликає міграцію в локальні лімфатичні вузли і наступну активацію T-клітин. Було продемонстровано, що додавання 1,25(OH)2D пригнічує диференціювання DC, дозрівання і презентацію антигену, пов'язану зі зменшенням маркерів, таких як CD1a, MHC II класу і ко-стимулюючих молекул CD40, CD80 і CD86 [127-129], а також анулювання хемотаксичної відповіді на CCL4 і CCL19 [130]. Вже диференційовані дендритні клітини також можуть бути переправлені назад до моноцитарного фенотипу шляхом відновлення моноцитарного маркера CD14 [128, 131].

Презентація антигену і T-клітинна стимулююча здатність моноцитів і макрофагів також погіршується 1,25(OH)2D зі зменшенням MHC класу II, CD40, CD80 і CD86. Синтез IL-12 пригнічується в обох активованих DC і макрофагах через 1,25(OH)2D-опосередковане зниження активації NF- κ B [132], тоді як вплив на експресію TNF- α залежить від стану диференціювання клітин. В них зі зниженням спостерігаються наступні рівні після введення 1,25(OH)2D в LPS-стимульовані моноцити і PBMC [133].

Основна функція DC - ініціювати відповіді T-клітин, і, таким чином, 1,25(OH)2D діє на DC та істотно впливає на T-клітини. Зниження поверхневої експресії ко-стимулюючих молекул і MHC-класу II на DC призводить до толерогенного фенотипу з утворенням DC IL-12 (який бере участь в управлінні диференціації Th1) і IL-23 (який бере участь в управлінні диференціації Th17), пригніченим 1,25(OH)2D [131]. Навіть при культивуванні з використанням T-клітин ці толерогенні DC викликали знижену реактивність, зменшували проліферацію T-клітин і зменшували секрецію IFN- γ [127,134]. IL-12, а також стимулювання розвитку T1-клітин Th1 перешкоджає розвитку Th2-клітин, що призводить до того, що вітамін D змінює статус T-клітин від Th1 до Th2-фенотипу [135]. Одночасно збільшується утворення DC IL-10. IL-10

являє собою цитокін з плейотропним ефектом в імунорегуляції, а рівні в рідині БАЛ, як було показано, в зворотному напрямку корелюють з тяжкістю/частотою астми [136, 137]. Це утворення IL-10 стимулює розвиток регуляторних Т-клітин (Tregs), і ці Treg здатні секретувати більше IL-10, а також імуномодулюючий цитокін TGF- β , в той час як збільшується вивільнення цитокіну CCR22 Treg.

Важливо також відзначити, що кількість клітин Th17 і IL-17 зменшуються, в той час, як кальцитріол (1,25(OH)2D) знижує утворення IL-17 в моделі коліту мишей і погіршує коммітованню у напрямку диференціювання Th17 у мишей з експериментальним аутоімунним увеїтом [138, 139], хоча ці ефекти можуть не переходити на дихальну систему людини. Клітини Th17, вивільняючи IL-17, ініціюють запальну відповідь, в якій домінують нейтрофіли. У той час як високі рівні утворення IL-17 пов'язані з хронічним запаленням і важкою імунопатологією [140]. Але дефіцитні рівні, як видно з синдрому гіперімунноглобулінемії Е (HIES), призводять до рецидивуючих грибкових і бактеріальних інфекцій [141]. Тому вітамін D може зіграти корисну роль в ослабленні імунопатології, викликаній деякими інфекціями, але може бути шкідливим для інших грибкових і бактеріальних інфекцій.

Крім того, було продемонстровано, що 1,25(OH)2D також прямо впливає на Т-клітини незалежно від активності DC. У той час як роль DC в індукції Treg була описана, було також показано, що 1,25(OH)2D в поєднанні з дексаметазоном може викликати популяцію Treg за відсутності APC [142].

Проліферативні і цитокінові профілі Т-клітин також безпосередньо змінюються через 1,25(OH)2D. Утворення IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-17 і IL-21 гальмується [138, 143, 144] з пригніченням IFN- γ , виключаючи додаткову активацію макрофагів і тим самим послаблюючи презентацію антигену і накопичення інших Т-клітин [144]. Це пряме інгібування Th1-примірованих цитокінів ще більш ускладнює диференціювання Т-клітин у напрямку до фенотипу Th2. 1,25(OH)2D також здатний регулювати Th2-специфічні транскрипційні фактори GATA-3 і c-maf, що призводить до збільшеного продукування IL-4, IL-5 і IL-10 [146].

Вітамін D впливає також на В-клітини, що змінює їх компартмент, а також безпосередньо впливає на самі В-клітини [9]. 1,25(OH)2D здатний пригнічувати проліферацію, диференціювання плазматичних клітин, секрецію імуноглобуліну і генерацію В-клітин пам'яті, одночасно викликаючи апоптоз В-клітин [63]. Саме тому, добавка вітаміну D використовувалася для лікування пов'язаних з В-клітинами аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вівчак [147, 148].

Нарешті, було висловлено припущення, що вітамін D може впливати на інші субпопуляції лімфоцитів, як у мишей VDR-KO з меншою кількістю інваріантних клітин природного кілера (iNKT) [149], так і в CD8+ Т-клітинах у пацієнтів з MS, у яких виділяється менше IFN- γ і TNF- α , і більш IL-5 і

TGF- β після лікування 1,25(OH)2D [150]. Проте, механізми, що лежать в основі будь-якої потенційної корисної ролі вітаміну D, неясні і з суперечливими дослідженнями клітинного імунітету стосовно впливу вітаміну D на клітини Th2 [151,152], де було продемонстровано як посилення [146], так і інгібування [153] синтезу IL-4.

Було показано, що 1,25(OH)2D також знижує DC-похідні Oх40L, які потрібні для підготовки Th2, що призводить до зменшення відповіді цитокіну Th2 в CD4+ Т-клітинах у пацієнтів з алергічним бронхолегеневим аспергільозом [154]. Це суперечить доказу того, що вітамін D спотворює фенотип Т-клітин в бік Th2. Крім того, зниження імунітету Th1, яке спостерігалось [9], припускає зменшення імунної відповіді на патогени, що контрастує з даними, які свідчать про поліпшену відповідь на інфекції дихальних шляхів після добавки вітаміну D. Нарешті, хоч дослідження і продемонстрували прямий вплив на лімфоцити після введення 1,25(OH)2D, інші показали, що при використанні неактивного метаболіту 25(OH)D необхідні DC для перетворення цього прекурсору в активний 1,25(OH)2D для надання йому імуномодулюючих ефектів [155]. Це вказує на те, що введення різних метаболітів вітаміну D може призвести до іншої відповіді. Тому, хоча вітамін D явно діє як імуномодулююча молекула з широким спектром продемонстрованих ефектів, його точні механізми в даний час неясні, а суперечливі результати також збільшують невизначеність його дії.

Основні імуномодулюючі ефекти вітаміну D наведені на рис. 2. З наведених даних видно, що 1,25(OH)2D має різноманітний і значний вплив на імунну систему. Вроджена імунна відповідь має суттєвий вплив, який полягає в тому, що моноцити продукують більше LL-37 і β -дефензину, з підвищеною експресією NOD2 і аутофагією, а також продукують зменшені кількості запальних цитокінів зі зменшеною експресією TLR2 і TLR4. Диференціація підвищується в макрофагах, при цьому вони мають підсилену здатність до фагоцитозу і хемотаксису. Проте, їх стимулюючий вплив на APC і Т-клітини знижується. Утворення моноцитами і макрофагами ROS і iNOS може бути як індукованим, так і інгібованим, тим самим регулюючи їх баланс. Диференціювання в DC відзначено пригніченням. При цьому DC експресують зниження рівнів поверхневих маркерів дозрівання. Продукція дендритними клітинами IL-12 і IL-23 знижується, в той час як експресія маннозного рецептора і продукція IL-10 і CCL22 збільшується. Коли ці толерогенні DC взаємодіють з Т-клітинами, розвиток клітин Treg і Th2 посилюється разом зі збільшеним продукції IL-10, TGF- β , IL-4 і IL-5. Розвиток клітин Th1 і Th17 пригнічується, при цьому зменшується продукція IL-2, IFN- γ і TNF- α , і згасає активація макрофагів. 1,25(OH)2D також впливає на В-клітини, що демонструє зниження продукції, проліферації і диференціювання імуноглобуліну, але підвищується апоптоз.

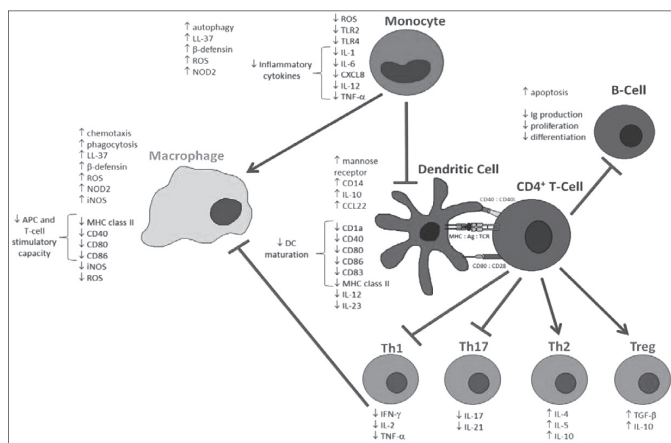


Рис. 2. Імуномодулюючий вплив 1,25(OH)₂D₃ [9]

Вплив метаболітів вітаміну D на відповідь організму на респіраторні віруси. У той час як у ряді лабораторних досліджень були описані загальні ефекти метаболітів вітаміну D на функцію імунних клітин і секрецію запальних молекул, як наведено вище, експериментів, які досліджують специфічні протівірусні ефекти вітаміну D на кожний респіраторний вірус, небагато. Доступні дані літератури наведені нижче (рис. 3).

Риновірусна інфекція епітеліальних клітин призводить до збільшеної продукції і секреції прозапальних цитокінів та хемокинів, при цьому секреція CXCL8 і CXCL10 додатково посилюється після лікування 1,25(OH)₂D₃ [9].

Під час RSV-інфекції експресія IκBα знижується, що призводить до збільшеної транскрипції NF-κB-керованих генів. STAT1 також фосфорилується і здатний транслокуватися в ядро, що призводить до збільшення експресії IRF1 і IRF7. Попереднє лікування 1,25(OH)₂D₃ збільшує експресію IκBα і знижує фосфорилування STAT1, що призводить до зниження продукції CXCL10, IFN-β, MxA, ISG15, IRF1 і IRF7 [9].

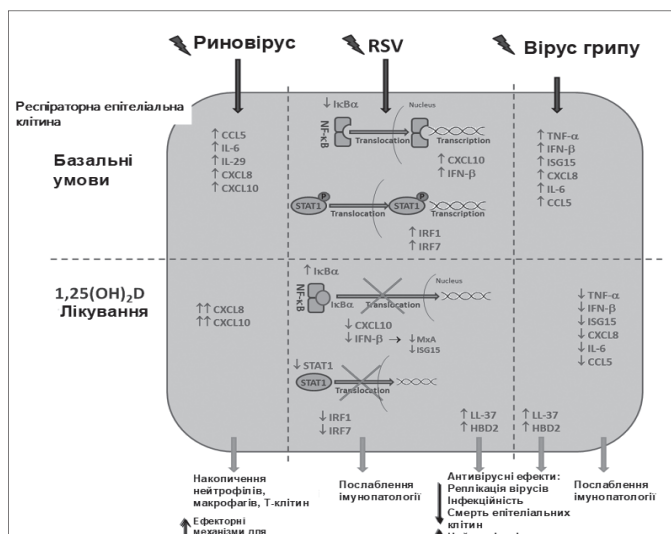


Рис. 3. Імуномодулюючі дії 1,25(OH)₂D₃ проти респіраторних вірусів [9]

Примітка: RSV – респіраторно-синтиціальний вірус

Аналогічним чином інфекція грипу А викликає підвищену експресію прозапальних цитокінів та хемокинів при лікуванні 1,25(OH)₂D₃, що викликає зниження експресії TNF-α, IFN-β, ISG15, CXCL8, IL-6 і CCL5. Нарешті, 1,25(OH)₂D₃ також здатне збільшити продукцію LL-37 і HBD2, які, як було пока-

зано, мають протівірусну дію як на RSV, так і на грип [9].

Нещодавно група вчених із лондонського Університету Королеви Марії (Queen Mary University of London) під керівництвом Martineau et al. [10] представили проведений мета-аналіз результатів досліджень оцінки ефективності вітаміну D для профілактики гострих респіраторних інфекцій, які були завершені до кінця грудня 2015 року. Авторами було виявлено 532 унікальних досліджень, які були оцінені на предмет прийнятності. При цьому було виявлено 25 досліджень, які включали дані про 11321 рандомізованих учасника, і які відповідали критеріям відбору (рис. 4). Авторами мета-аналізу були запитані і отримані дані окремих учасників (ДОУ) для всіх 25 досліджень. Дані результатів для первинного аналізу частки учасників, що мають хоча б одну гостру респіраторну інфекцію, були отримані для 10933 (96,6%) рандомізованих учасників.

Ми вважаємо, що отримані авторами результати заслуговують на детальний аналіз, який ми наводимо нижче.

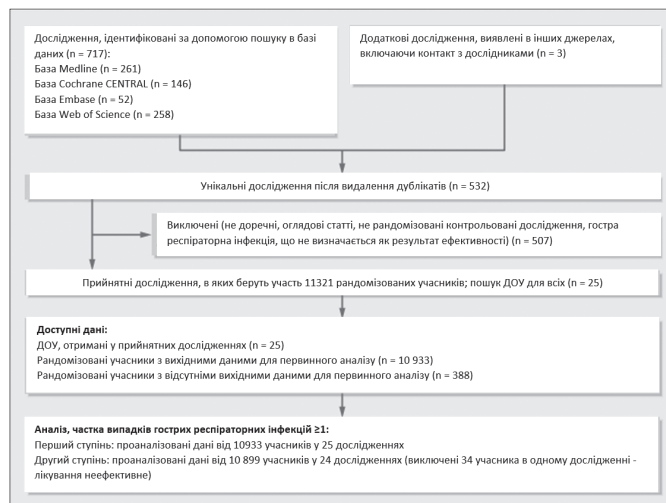


Рис. 4. Схема вибору досліджень [10]

Примітка: ДОУ - дані окремих учасників

У табл. 1 представлені характеристики відповідних досліджень та їх учасників. Випробування проводилися в 14 країнах на чотирьох континентах, і були зареєстровані учасники обох статей з віком народження до 95 років. Вихідні концентрації 25-гідроксिवітаміну D в сироватці крові визначали в 19 із 25 досліджень: середня вихідна концентрація варіювалася від 18,9 до 88,9 нмоль/л. Слід тільки зазначити, що 1 мкг вітаміну D₃ дорівнює концентрації в 40 міжнародних одиниць (МО). При цьому показники 25(OH)D₃, які зазначені в нг/мл, були переведені в нмоль/л (помножити на 2,496). Вихідні характеристики учасників, відібраних випадковим шляхом для втручання і контролю, були схожі. В усіх дослідженнях проводився пероральний прийом вітаміну D₃ для учасників процедури: вони отримували болюсні введення від одного місяця до кожних трьох місяців в семи дослідженнях і щотижневі дози в трьох дослідженнях, добові дози в 12 дослідженнях і комбінації болюсних і добових доз у трьох дослідженнях. Тривалість дослідження варіювалася від семи тижнів до 1,5 років. Захворюваність гострими респіраторними інфекціями була основним або сукупним основним результатом для 14 досліджень і вторинним результатом для 11 досліджень.

Динаміка вмісту оксипроліну в крові та сечі у дітей, хворих на пієлонефрит без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, під впливом лікування

Джерело	Місце (тривалість дослідження)	Учасники (чоловіки : жінки)	Середній (СВ - середнє відхилення) вік, років (діапазон)	Аналіз, схема EQA	25(OH)D			Не в групі втручання: контрольний групі	Пероральний прийом дози вітаміну D3	GPI		Без введення первинного аналізу/ без рандомізованих (%)
					Середній (СВ) вихідний рівень, нмоль/л (діапазон)	Вихідний рівень <25 нмоль/л (%)	Гри			Визначення	Тип результату	
Li-Ng 200941	США (3 місяці)	Здорові дорослі (34:128)	57,9 (13,6) (21,4-80,6)	RIA (DiaSorin), DEQAS	63,7 (25,5) (16,0-156,0)	3/150 (2,0)	84:78	50 мкг щодня, плацебо	ІВДШ (інфекція верхніх дихальних шляхів): ≥ 2 симптоми ІВДШ за відсутності симптомів алергії	Первинний	157/162 (96,9)	
Urashima 201027	Японія (4 місяці)	Школярі (242:188)	10,2 (2,3) (6,0-15,0)	-	немає даних	-	217:213	30 мкг щодня, плацебо	ІВДШ: діагностований грип A/B за RIDT або гриппоподібне захворювання або негативний аналіз на RIDT	Первинний	334/430 (77,7)	
Manaseki-Holland 201042	Афганістан (3 місяці)	Дошкільнята з пневмонією (257:196)	1,1 (0,8) (0,1-3,3)	-	немає даних	-	224:229	2,5 мг болюса один раз, плацебо	ІНДШ: повторний епізод пневмонії - вікове тахіпное без хрипів	Вторинний	453/453 (100,0)	
Laaksi 201037	Фінляндія (6 місяців)	Військові призивники (164:0)	19,1 (0,6) (18,0-21,0)	EIA (IDS OCTEIA)	75,9 (18,7) (41,9-129,0)	0/73 (0,0)	80:84	10 мкг щодня, плацебо	GPI: медичні записи діагнозів	Первинний	164/164 (100,0)	
Majak 201143	Польща (6 місяців)	Діти з астмою (32:16)	10,9 (3,3) (6,0-17,0)	RIA (BioSource Europe), RIQAS	88,9 (38,2) (31,5-184,7)	0/48 (0,0)	24:24	12,5 мкг щодня, плацебо	GPI: самостійний звіт	Вторинний	48/48 (100,0)	
Trilok-Kumar 201144	Індія (6 місяців)	Діти з низькою вагою при народженні (970:1109)	0,1 (0,0) (0,0-0,3)	-	немає даних	немає даних	1039:1040	35 мкг на тиждень, плацебо	GPI: медичні записи діагнозів і реакцій, що призводять до госпіталізації	Вторинний	2064/2079 (99,3)	
Lehouck 201215	Бельгія (1 рік)	Дорослі з ХОЗЛ (145:37)	67,9 (8,3) (48,0-86,0)	RIA (DiaSorin), DEQAS	49,8 (29,2) (9,0-159,7)	31/182 (17,0)	91:91	2,5 мг болюса в місяць, плацебо	ІВДШ: самостійний звіт	Вторинний	175/182 (96,2)	
Manaseki-Holland 201235	Афганістан (1,5 року)	Немовлята (1591:1455)	0,5 (0,3) (0,0-1,0)	-	немає даних	немає даних	1524:1522	2,5 мг болюса, 3 місяці, плацебо	ІНДШ: пневмонія підтверджена рентгенографією грудної клітини	Первинний	3011/3046 (98,9)	
Samargo 201221	Монголія (7 тижнів)	3-й/4-й клас школярів (129:118)	10,0 (0,9) (7,0-12,7)	LC-MS/MS, DEQAS	18,9 (9,7) (3,3-61,2)	192/245 (78,4)	143:104	7,5 мкг в день, плацебо	GPI: батьки повідомили про «інфекції грудної клітки або застуду»	Вторинний	244/247 (98,8)	
Murdoch 201222	Нова Зеландія (1,5 року)	Здорові дорослі (81:241)	48,1 (9,7) (18,0-67,6)	LC-MS/MS, DEQAS	72,1 (22,1) (13,0-142,0)	5/322 (1,6)	161:161	2x5 мг болюса щомісяця, потім 2,5 мг болюса в місяць, плацебо	ІВДШ: оцінка з симптомами захворювання	Первинний	322/322 (100,0)	
Bergman 201245	Швеція (1 рік)	Дорослі з підвищеною сприйнятливстю до ГРІ (38:102)	53,1 (13,1) (20,0-77,0)	CLA (DiaSorin), DEQAS	49,3 (23,2) (8,0-135,0)	15/131 (11,45)	70:70	100 мкг щодня, плацебо	ІВДШ: оцінка з симптомами захворювання	Вторинний	124/140 (88,6)	
Marchisio 201346	Італія (6 місяців)	Діти з рецидивуючим гострим середнім отитом (64:52)	2,8 (1,0) (1,3-4,8)	CLA (DiaSorin), ISO9001	65,3 (17,3) (24,7-120,6)	2/116 (1,7)	58:58	25 мкг щодня, плацебо	ІВДШ: лікар діагностував гострий середній отит	Первинний	116/116 (100,0)	
Rees 201323	США (13 місяців, в середньому)	Дорослі з попередньої колоректальною аденомою (438:321*)	61,2 (6,6) (47,1-77,9)	RIA (IDS), DEQAS	62,5 (21,3) (30,2-171,6)	0/759 (0,0)	399:360	25 мкг щодня, плацебо	ІВДШ: оцінка за денним щоденником симптомів	Вторинний	759/759 (100,0)	
Tran 201425	Австралія (1 рік)	Здорові люди похилого віку (343:301)	71,7 (6,9) (60,3-85,2)	CLA (DiaSorin), DEQAS	41,7 (13,5) (12,6-105,0)	66/643 (10,3)	430:214	0,75 мг болюса в 1,5 мг болюса в місяць, плацебо	ІВДШ: самостійний звіт про застуду	Вторинний	594/644 (92,2)	
Goodall 201447	Канада (8 тижнів)	Здорові студенти університету (218:382)	19,6 (2,2) (17,0-33,0)	-	немає даних	-	300:300	0,25 мг на тиждень (факторний експеримент з полосканням), плацебо	ІВДШ: самостійний звіт про застуду	Первинний	492/600 (82,0)	
Urashima 201426	Японія (2 місяці)	Учні середньої школи (162: 85)	16,5 (1,0) (15,0-18,0)	-	немає даних	-	148:99	50 мкг щодня, плацебо	ІВДШ: діагностований грип A за RIDT або гриппоподібне захворювання або негативний аналіз на RIDT	Первинний	247/247 (100,0)	
Grant 201448	Нова Зеландія (9 місяців: 3 місяці вагітності + 6 місяців в ранньому дитинстві)	Вагітність і потомство (0: 260 (матері) 121: 128 (діти))	ненароджений/-а	LC-MS/MS, DEQAS	54,8 (25,8) (8,0-128,0)	30/200 (15,0)	173:87 (матері) 164:85 (діти)	Матері: 25 мкг в 50 мкг щодня. Немовлята: 10 мкг в 20 мкг щодня, плацебо	GPI: лікар діагностував ГРІ, викликавши на консультацію з первинної медико-санітарної допомоги	Вторинний	236/260 (90,8)	
Martineau 2015a16 (VIDICO)	Великобританія (1 рік)	Дорослі з ХОЗЛ (144: 96)	64,7 (8,5) (40,0-85,0)	LC-MS/MS, DEQAS	46,1 (25,7) (0,0-160,0)	50/240 (20,8)	122:118	3 мг болюса, 2 місяця, плацебо	ІВДШ: оцінка за денним щоденником симптомів	Комбінований	240/240 (100,0)	
Martineau 2015b49 (VIDIAs)	Великобританія (1 рік)	Дорослі з астмою (109: 141)	47,9 (14,4) (16,0-78,0)	LC-MS/MS, DEQAS	49,6 (24,7) (0,0-139,0)	36/250 (14,4)	125:125	3 мг болюса, 2 місяця, плацебо	ІВДШ: оцінка за денним щоденником симптомів	Комбінований	250/250 (100,0)	
Martineau 2015c50 (VIDIFlu)	Великобританія (1 рік)	Старші дорослі і їх опікуни (82: 158)	67,1 (13,0) (21,4-94,0)	LC-MS/MS, DEQAS	42,9 (23,0) (0,0-128,0)	60/240 (25,0)	137:103	Старші дорослі: 2,4 мг болюса, 2 місяці + 10 мкг щодня. Доглядачі: 3 мг, 2 місяці, літні люди: плацебо + 10 мкг в день, за дітьми Догляд: плацебо	ІВДШ і ІНДШ, обидва оцінюються за денним щоденником симптомів	Комбінований	240/240 (100,0)	
Simpson 201551	Австралія (17 тижнів)	Здорові дорослі (14:20)	32,2 (12,2) (18,0-52,0)	LC-MS/MS, DEQAS	67,9 (23,0) (32,0-132,0)	0/33 (0,0)	18:16	0,5 мг щотижня, плацебо	GPI оцінка з симптомами захворювання	Первинний	34/34 (100,0)	
Dubnov-Raz 201536	Ізраїль (12 тижнів)	Плавці підліткового віку з недостатністю вітаміну D (34:20)	15,2 (1,6) (12,9-18,6)	RIA (DiaSorin), DEQAS	60,4 (11,9) (28,0-74,6)	0/54 (0,0)	27:27	50 мкг щодня, плацебо	ІВДШ оцінка з симптомами захворювання	Первинний	25/54 (46,3)	
Denlinger 201652	США (28 тижнів)	Дорослі з астмою (130: 278)	39,2 (12,9) (18,0-85,0)	CLA (DiaSorin), VDSP	47,0 (16,9) (10,0-74,6)	55/408 (13,5)	201:207	2,5 мг болюса, потім 100 мкг в день, плацебо	ІВДШ оцінка з симптомами захворювання	Вторинний	408/408 (100,0)	
Tachimoto 201624	Японія (6 місяців)	Діти з астмою (50:39)	9,9 (2,3) (6,0-15,0)	RIA (DiaSorin), CAP	74,9 (24,6) (20,0-187,2)	1/89 (1,1)	54:35	20 мкг щодня, перші 2 місяці, плацебо	ІВДШ: оцінка з симптомами захворювання	Вторинний	89/89 (100,0)	
Ginde, 201653	США (1 рік)	Жителі в будинках для людей похилого віку (45:62)	80,7 (9,9) (60,0-95,0)	LC-MS/MS, VDSP	57,3 (22,7) (11,7-106,1)	12/107 (11,2)	55:52	2,5 мг болюса щомісяця + ≤25 мкг в день, еквівалент, плацебо + 10-25 мкг в день еквівалента	GPI: медичні записи діагнозів	Первинний	107/107 (100,0)	

Примітки: 25 (OH)D – 25-гідроксивітамін D; RIDT – експрес-діагностичний тест на грип; ХОЗЛ (COPD) – хронічне обструктивне захворювання легень; D3 – вітамін D3 (холекальциферол); GPI (ARTI) – гостра респіраторна інфекція; CAP – Коледж американських патологоанатомів; CLA – хемілюмінесцентний аналіз; DEQAS – Схема оцінки зовнішньої якості вітаміну D; EIA – імуноферментний аналіз; EQA – зовнішня оцінка якості; LC-MS/MS – рідинна хроматографія з мас-спектрометрією; PIA – радіоімунологічний аналіз; ІВДШ (URTI) – інфекція верхніх дихальних шляхів; ІНДШ (LRTI) – інфекція нижніх дихальних шляхів; ІІІ – гриппоподібні захворювання; RIQAS – Міжнародна система оцінки якості Randox; VDSP – Програма стандартизації вітаміну D від Управління харчових добавок, Національні інститути охорони здоров'я, США.

Для розрахунку відношення шансів (Odds ratio – OR) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використано логістичний регресійний аналіз. Ще одним важливим показником ефективності лікування є показник «number needed to treat» (NNT), який визначається як число хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого або попередження одного несприятливого результату [156].

За даними проведених 25 досліджень (n=10 933), прийом вітаміну D призводив до статистично значимого зниження частки хворих, що зазнають принаймні одну інфекцію ГРІ (OR=0,88, 95%ДІ 0,81-0,96; P=0,003; NNT=33, 95%ДІ 20-101) [10]. Статистично значимі захисні ефекти вітаміну D також спостерігалися в одноступеневому аналізі частоти ГРІ (OR=0,96, 95%ДІ 0,92-0,997, P=0,04), але не в аналізі часу до першої ГРІ (OR=0,95, 95%ДІ 0,89-1,01, P=0,09) [10].

Аналіз також показав послідовні ефекти для частки учасників, що зазнали принаймні одну ГРІ (OR=0,80, 95%ДІ 0,69-0,93; P=0,004; рис. 5), частота ГРІ (OR= 0,91, 95%ДІ 0,84-0,98; P=0,018). Ці дані були оцінені як високоякісні [10].

Аналіз підгруп, який був проведений Martineau et al. [10], показав сильну захисну дію прийому вітаміну D серед пацієнтів з вихідним рівнем циркуляції 25-гідроксिवітаміну D нижче 25 нмоль/л (OR=0,58, 95%ДІ 0,40-0,82, NNT=8,5-21) і статистично значущий ефект у пацієнтів з вихідними рівнями 25 або вище нмоль/л (OR=0,89, 95%ДІ 0,77-1,04). Ці дані були оцінені як високоякісні. Експериментальний аналіз, в якому перевірялися ефекти при прийомі вітаміну D у пацієнтів з вихідними концентраціями 25-гідроксिवітаміну D в діапазонах 25-49,9 нмоль/л, 50-74,9 нмоль/л і 75 або більше нмоль/л, не виявив статистично достовірних даних про істотну взаємодію.

Мета-аналіз даних випробувань, в яких вводили вітамін D щоденно або щотижня без додаткових болюсних введень, виявив захисний ефект від гострої респіраторної інфекції (OR=0,81, 95%ДІ 0,72-0,91, NNT=20; P <0,001). Серед учасників випробувань не було відзначено такого захисного ефекту, коли вводилася принаймні одна болюсна доза вітаміну D [10].

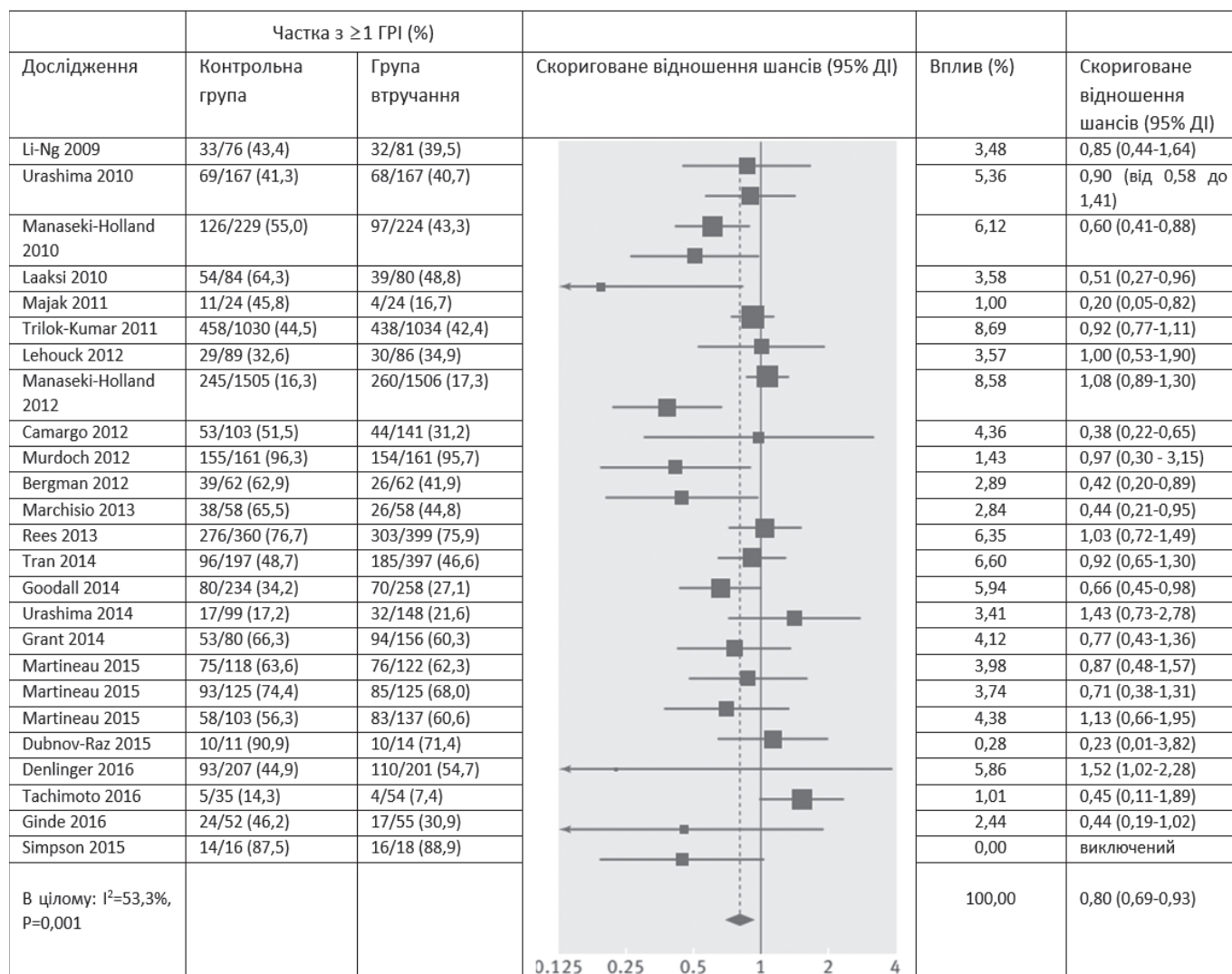


Рис. 5. Мета-аналіз двоступеневих даних окремих учасників: частка учасників, які зазнали принаймні одну гостру респіраторну інфекцію (ГРІ) [10]

На підставі даних проведеного мета-аналізу індивідуальних значень 10 933 учасників у 25 рандомізованих контрольованих дослідженнях можна зробити висновок, що існує достатньо значимий загальний захисний ефект від застосування вітаміну D до гострої інфекції дихальних шляхів (NNT=33). При цьому вигода була більшою у тих, хто отримував щодня або щотижня вітамін D без додаткової болюсної дози (NNT=20), а також захисні ефекти від гострих інфекцій дихальних шляхів у цій групі були найсильнішими у тих, хто має глибокий дефіцит вітаміну D (NNT=4).

В нещодавно проведеному дослідженні протягом 12 місяців під спостереженням перебували 107 людей віком 60 років і старше [160], котрі отримували щомісячно високі дози вітаміну D3 (100 000 МО; n=55) або стандартні дози (400-1000 МЕ/день або щомісячно 12 000 МО; n=52). Результати дослідження свідчать, що в групі людей, які отримували високі дози вітаміну D3 мали 0,67 випадків ГПІ на людину на рік, тоді як в групі стандартних доз цей показник становив 1,11 (P=0,02). Середній рівень 25-гідроксिवітаміну D в ході дослідження становив 32 нг/мл у групі з високою дозою і 25,1 нг/мл у групі стандартних доз. На підставі результатів проведених досліджень автори зробили висновок, що щомісячні добавки високих доз вітаміну D3 зменшують захворюваність на ГПІ [160]. Подібні результати були отримані при призначенні вітаміну D3 дітям, хворим на інфекції нижніх дихальних шляхів [161], рецидивуючі тонзилофарингіти [162] та пневмонії [163].

Таким чином, у дослідженні, яке було проведене Martineau et al. [2017], переконливо повідомляється про нове головне показання для прийому вітаміну D: профілактика гострих респіраторних інфекцій. Авторами було показано, що обстежені з сильним дефіцитом вітаміну D і ті, хто отримує його щодня або щотижня без додаткових болюсних доз, мають особливу користь. Вказані результати додаються до сукупності даних, що підтверджують введення заходів громадської охорони здоров'я, таких як збагачення їжі для поліпшення кількості вітаміну D в організмі, особливо в умовах, коли глибокий дефіцит вітаміну D є звичайним явищем. Крім того, проведені дослідження показують, що додаткове введення вітаміну D може вберегти одну людину від ГПІ з кожних 33, які приймали вітамін D. Це ефективніше, ніж вакцинація проти грипу, яка потребує щеплення 40 людей, аби запобігти одному випадку грипу, хоча він є набагато серйознішим, ніж звичайна застуда.

Використані скорочення: 1,25(OH)2D – 1,25-дигідроксиколекальціферол (1,25-дигідроксिवітамін D); 25-OH-D3 – 25-гідроксиколекальціферол (гідроксिवітамін D); 7-DHC – 7-дегідрохолестерин; Ag – антиген; AP-1 – білок-активатор 1; APC – антиген-презентаційна клітина; ARI – гостра респіраторна інфекція; CARD – домен активації каспази; CCL – ліганд мотиву цистеїн-цистеїн; CD – кластер диференціювання; СрG – цитозин-фосфат-гуанін; CREB – циклічний аденозинмонофосфат (сАМР), що реагує на елемент-зв'язуючий білок; CXCL – ліганд мотиву цистеїну-Х-цистеїну; CYP –

цитохром р450; DC – дендритні клітини; ds – дволанцюговий; FADD – домен смерті, пов'язаний з FAS; GAS – активована область IFN-γ; HBD2 – бета-дефенсин людини 2; IFN – Інтерферон; IFNAR1 – IFN альфа-рецептор 1; Ig – імуноглобулін; IκBa – нуклеарний фактор каппа легкого підсилювача гена поліпептиду в В-клітин інгібітора альфа; IKK – інгібітор NF-κB кінрази; IL – інтерлейкін; iNOS – індукована синтаза оксиду азоту; IPS-1 – стимулятор промотора IFN-β 1; IRAK: інтерлейкін-1-рецептор-асоційована киназа 1; IRF: регуляторний фактор інтерферону; ISG: Інтерферон-стимульовані гени; ISGF3: стимульовані інтерфероном гени фактор 3; ISRE: елемент, стимульований інтерфероном; JAK: янус-кіназа; JNK: c-jun N-термінальна киназа; LRR: насичені лейцином повтори; MAPK: активована мітогеном протеїнкіназа; MDA5: асоційована з диференціацією меланоми протеїнкіназа; MEK: мітоген-активована протеїнкіназа кинази; MHC: головний комплекс гістосумісності; MxA: білок стійкості до міксовірусів 1; MYD88: первинна відповідь на мієлоїдну диференціацію 88; NAP: NF-κB-активація кінрази (NAK)-асоційованого білка; NEMO: основний модулятор NF-κB; NF-κB: нуклеарний фактор каппа B; NOD: нуклеотид-зв'язуючий домен олігомерізації; PAMP: патоген-асоційована молекулярна модель; PRR: рецептор розпізнавання структур; Raf: мітоген-активована протеїнкіназа кинази кинази; Ras: мітоген-активована протеїнкіназа кинази кинази кинази; RIG-1: ген-1, індукований ретиноєвою кислотою; RIP1: білок, взаємодіючий з рецептором; RNA Pol II: комплекс РНК-полімерази II; ROS: активні види кисню; RSV: респіраторний синцитіальний вірус; RV: риновірус; RXR: ретиноїдний X-рецептор; SINTBAD: адаптер, аАналогічний NAP-1 TBK; ss: одноланцюговий; STAT: переносник сигналу і активатор транскрипції; TAB: активована TGF-β-кіназа; TAK: активована TGF-β-кіназа; TANK: елемент сімейства TRAF, пов'язаний з активатором NF-κB; TBK: TANK-зв'язуюча киназа; TCR: рецептор Т-клітин; TGF: трансформуючий фактор росту; TIR: рецептор Toll/IL-1; TLR: Toll-подібний рецептор; TNF: фактор некрозу пухлини; TRADD: домен смерті, пов'язаний з TNF-рецептором; TRAF: фактор, пов'язаний з TNF-рецептором; Treg: регуляторна Т-клітина; TRIF: адаптер, який містить TIR, що індукує IFN-β; TYK: тирозинкіназа; VRD: рецептор вітаміну D; VDRE: чутливий елемент вітаміну D.

Література/References

1. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302:758-766.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-171.
3. Майданник В.Г. Рахит у детей: Современные аспекты. Нежин: ООО «Издательство «Аспект-Поліграф», 2006:116.

4. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин D-дефицитного рахита у детей. К., 2014:58.
5. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012:114.
6. Майданник В.Г., Демчук С.М. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015; 8(1):133-143.
7. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165.
8. Cannell J.J., Grant W.B., Holick M.F. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol*. 2015; 6(1):e983401.
9. Greiller C.L., Martineau A.R. Modulation of the Immune Response to Respiratory Viruses by Vitamin D. *Nutrients*. 2015; 7(6):4240-4270.
10. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
11. 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.
12. Holt, P.; Strickland, D.; Wikstrom, M.; Jahnsen, F. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat. Rev. Immunol*. 2008, 8, 142–152.
13. 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.
14. Takeuchi, O.; Akira, S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010, 140, 805–820.
15. Kim, Y.; Brinkmann, M.; Paquet, M.; Ploegh, H. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature* 2008, 452, 234–238.
16. Lund, J.; Alexopoulou, L.; Sato, A.; Karow, M.; Adams, N.; Gale, N.; Iwasaki, A.; Flavell, R. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 5598–5603.
17. Lund, J.; Sato, A.; Akira, S.; Medzhitov, R.; Iwasaki, A. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J. Exp. Med*. 2003, 198, 513–520.
18. Alexopoulou, L.; Holt, A.; Medzhitov, R.; Flavell, R. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001, 413, 732–738.
19. Kohlmeier, J.; Woodland, D. Immunity to respiratory viruses. *Annu. Rev. Immunol*. 2009, 27, 61–82.
20. Kurt-Jones, E.; Popova, L.; Kwinn, L.; Haynes, L.; Jones, L.; Tripp, R.; Walsh, E.; Freeman, M.; Golenbock, D.; Anderson, L.; et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat. Immunol*. 2000, 1, 398–401.
21. Shibata, T.; Motoi, Y.; Tanimura, N.; Yamakawa, N.; Akashi-Takamura, S.; Miyake, K. Intracellular TLR4-MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes. *Int. Immunol*. 2011, 23, 503–510.
22. Dietrich, N.; Lienenklaus, S.; Weiss, S.; Gekara, N. Murine toll-like receptor 2 activation induces type I interferon responses from endolysosomal compartments. *PLoS ONE* 2010, 5, e10250.
23. Murawski, M.; Bowen, G.; Cerny, A.; Anderson, L.; Haynes, L.; Tripp, R.; Kurt-Jones, E.; Finberg, R. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J. Virol*. 2009, 83, 1492–1500.
24. Pichlmair, A.; Schulz, O.; Tan, C.; Nslund, T.; Liljestrom, P.; Weber, F.; Reis e Sousa, C. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science* 2006, 314, 997–1001.
25. Feng, Q.; Hato, S.; Langereis, M.; Zoll, J.; Virgen-Slane, R.; Peisley, A.; Hur, S.; Semler, B.; van Rij R.; van Kuppeveld F. MDA5 detects the double-stranded RNA replicative form in picornavirus-infected cells. *Cell Rep*. 2012, 2, 1187–1196.
26. Sabbah, A.; Chang, T.; Harnack, R.; Frohlich, V.; Tominaga, K.; Dube, P.; Xiang, Y.; Bose, S. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2. *Nat. Immunol*. 2009, 10, 1073–1080.
27. Loo, Y.; Fornek, J.; Crochet, N.; Bajwa, G.; Perwitasari, O.; Martinez-Sobrido, L.; Akira, S.; Gill, M.; Garcia-Sastre, A.; Katze, M.; et al. Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity. *J Virol*. 2008, 82, 335–345.
28. Bowie, A.; Unterholzner, L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol*. 2008, 8, 911–922.
29. Newton, K.; Dixit, V. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012, 4, doi:10.1101/cshperspect.a006049.
30. Godaly, G.; Bergsten, G.; Hang, L.; Fischer, H.; Frend us, B.; Lundstedt, A.; Samuelsson, M.; Samuelsson, P.; Svanborg, C. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. *J. Leukoc. Biol*. 2001, 69, 899–906.
31. Verbist, K.; Rose, D.; Cole, C.; Field, M.; Klonowski, K. IL-15 participates in the respiratory innate immune response to influenza virus infection. *PLoS ONE* 2012, 7, e37539.
32. Wareing, M.; Shea, A.; Inglis, C.; Dias, P.; Sarawar, S. CXCR2 is required for neutrophil recruitment to the lung during influenza virus infection, but is not essential for viral clearance. *Viral Immunol*. 2007, 20, 369–378.
33. Kugathasan, K.; Roediger, E.; Small, C.; McCormick, S.; Yang, P.; Xing, Z. CD11c+ antigen presenting cells from the alveolar space, lung parenchyma and spleen differ in their phenotype and capabilities to activate naive and antigen-primed T cells. *BMC Immunol*. 2008, 9, 1186–1197.

34. Gordon, S.; Read, R. Macrophage defences against respiratory tract infections. *Br. Med. Bull.* 2002, 61, 45–61.
35. Gwyer Findlay, E.; Currie, S.; Davidson, D. Cationic host defence peptides: Potential as antiviral therapeutics. *BioDrugs* 2013, 27, 479–493.
36. Barlow, P.; Svoboda, P.; Mackellar, A.; Nash, A.; York, I.; Pohl, J.; Davidson, D.; Donis, R. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE* 2011, 6, e25333.
37. Lai, Y.; Adhikarakunnathu, S.; Bhardwaj, K.; Ranjith-Kumar, C.; Wen, Y.; Jordan, J.; Wu, L.; Dragnea, B.; San Mateo, L.; Kao, C. LL37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs. *PLoS ONE* 2011, 6, e26632.
38. Currie, S.; Findlay, E.; McHugh, B.; Mackellar, A.; Man, T.; Macmillan, D.; Wang, H.; Fitch, P.; Schwarze, J.; Davidson, D. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS ONE* 2013, 8, e73659.
39. Reed, J.; Brewah, Y.; Delaney, T.; Welliver, T.; Burwell, T.; Benjamin, E.; Kuta, E.; Kozhich, A.; McKinney, L.; Suzich, J.; et al. Macrophage impairment underlies airway occlusion in primary respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Infect. Dis.* 2008, 198, 1783–1793.
40. Schneider, C.; Nobs, S.; Heer, A.; Kurrer, M.; Klinke, G.; van Rooijen, N.; Vogel, J.; Kopf, M. Alveolar macrophages are essential for protection from respiratory failure and associated morbidity following influenza virus infection. *PLoS Pathog.* 2014, 10, e1004053.
41. Braciale, T.; Sun, J.; Kim, T. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012, 12, 295–305.
42. Förster, R.; Davalos-Misilitz, A.; Rot, A. CCR7 and its ligand: Balancing immunity and tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 362–371.
43. Trifilo, M.; Bergmann, C.; Kuziel, W.; Lane, T. CC chemokine ligand 3 (CCL3) regulates CD8(+)-T-cells effector function and migration following viral infection. *J. Virol.* 2003, 77, 4004–4014.
44. Freeman, C.; Curtis, J.; Chensue, S. CC chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 6 expression by lung CD8+ cells correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Am. J. Pathol.* 2007, 171, 767–776.
45. Agostini, C.; Facco, M.; Siviero, M.; Carollo, D.; Galvan, S.; Cattelan, A.; Zambello, R.; Trentin, L.; Semenzato, G. CXC chemokines IP-10 and mig expression and direct migration of pulmonary CD8+/CXCR3+ T cells in the lungs of patients with HIV infection and T-cell alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 161 (4 Pt 1), 1466–1473.
46. Bromley, S.; Mempel, T.; Luster, A. Orchestrating the orchestrators: Chemokines in control of T cell traffic. *Nat. Immunol.* 2008, 9, 970–980.
47. Gerhard, W. The role of the antibody response in influenza virus infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2001, 260, 171–190.
48. Palladino, G.; Mozdzanowska, K.; Washko, G.; Gerhard, W. Virus-neutralizing antibodies of immunoglobulin G (IgG) but not of IgM or IgA isotypes can cure influenza virus pneumonia in SCID mice. *J. Virol.* 1995, 69, 2075–2081.
49. Jegaskanda, S.; Weinfurter, J.; Friedrich, T.; Kent, S. Antibody-dependent cellular cytotoxicity is associated with control of pandemic H1N1 influenza virus infection of macaques. *J. Virol.* 2013, 87, 5512–5522.
50. Stoermer, K.; Morrison, T. Complement and viral pathogenesis. *Virology* 2011, 411, 362–373.
51. Zhang, J.; Li, G.; Liu, X.; Wang, Z.; Liu, W.; Ye, X. Influenza A virus M1 blocks the classical complement pathway through interacting with C1qA. *J. Gen. Virol.* 2009, 90, 2751–2758.
52. Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 88, 582–586.
53. Heaney, R. Serum 25-hydroxyvitamin D is a reliable indicator of vitamin D status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 619–620.
54. Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 842–856.
55. Baeke, F.; Takiishi, T.; Korf, H.; Gysemans, C.; Mathieu, C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010, 10, 482–496.
56. Norman, A.; Mizwicki, M.; Norman, D. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Mat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 27–41.
57. Huhtakangas, J.; Olivera, C.; Bishop, J.; Zanello, L.; Norman, A. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha,25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Mol. Endocrinol.* 2004, 18, 2660–2671.
58. Norman, A. Minireview: Vitamin D receptor: New assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006, 147, 5542–5548.
59. Campbell, F.; Xu, H.; El-Tanani, M.; Crowe, P.; Bingham, V. The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: Operational networks and tissue-specific growth control. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 79, 1–9.
60. Provedini, D.; Tsoukas, C.; Deftos, L.; Manolagas, S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983, 221, 1181–1183.
61. Baeke, F.; Korf, H.; Overbergh, L.; Etten, E.V.; Verstuyf, A.; Gysemans, C.; Mathieu, C. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010, 121, 221–227.
62. Hewison, M.; Freeman, L.; Hughes, S.; Evans, K.; Bland, R.; Eliopoulos, A.; Kilby, M.; Moss, P.; Chakraverty, R. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2003, 170, 5382–5390.
63. Chen, S.; Sims, G.; Chen, X.; Gu, Y.; Chen, S.; Lipsky, P. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 2007, 179, 1634–1647.
64. Sigmundsdottir, H.; Pan, J.; Debes, G.; Alt, C.; Habtezion, A.; Soler, D.; Butcher, E. DCs metabolize sunlight-induced vitamin

- D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.* 2007, 8, 285–293.
65. Kriegel, M.; Manson, J.; Costenbader, K. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011, 40, 512–531.
66. Krishnan, A.; Trump, D.; Johnson, C.; Feldman, F. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010, 39, 401–418.
67. Wang, T.; Pencina, M.; Booth, S.; Jacques, P.; Ingelsson, E.; Lanier, K.; Benjamin, E.; D'Agostino, R.; Wolf, M.; Vasan, R. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008, 117, 503–511.
68. 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, 384–390.
69. Adams, J.; Ren, S.; Arbelle, J.; Horiuchi, N.; Gray, R.; Clemens, T.; Shany, S. Regulated production and intracrine action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the chick myelomonocytic cell line HD-11. *Endocrinology* 1994, 134, 2567–2573.
70. Reichel, H.; Koeffler, H.; Barbers, R.; Norman, A. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987, 65, 1201–1209.
71. Yuan, J.; Freemont, A.; Mawer, E.; Hayes, M. Regulation of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in macrophages from arthritic joints by phorbol ester, dibutyryl-cAMP and calcium ionophore (A23187). *FEBS Lett* 1992, 311, 71–74.
72. Ren, S.; Nguyen, L.; Wu, S.; Encinas, C.; Adams, J.; Hewison, M. Alternative splicing of vitamin D-24-hydroxylase: A novel mechanism for the regulation of extrarenal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 20604–20611.
73. White, J. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.* 2008, 76, 3837–3843.
74. 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, 58–63.
75. Campbell, G.; Spector, S. Toll-like receptor 8 ligands activate a vitamin D mediated autophagic response that inhibits human immunodeficiency virus type 1. *PLoS Pathog.* 2012, 8, e1003017.
76. Evans, K.; Taylor, H.; Zehnder, D.; Kilby, M.; Bulmer, J.; Shah, F.; Adams, J.; Hewison, M. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase in dysgerminomas: A novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Pathol.* 2004, 165, 807–813.
77. Stoffels, K.; Overbergh, L.; Giulietti, A.; Verlinden, L.; Bouillon, R.; Mathieu, C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1 alpha-hydroxylase in human monocytes. *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21, 37–47.
78. Fritsche, J.; Mondal, K.; Ehrnsperger, A.; Andreesen, R.; Kreutz, M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003, 102, 3314–3316.
79. Enioutina, E.; Bareyan, D.; Daynes, R. TLR-induced local metabolism of vitamin D3 plays an important role in the diversification of adaptive immune responses. *J. Immunol.* 2009, 182, 4296–4305.
80. Enioutina, E.; Bareyan, D.; Daynes, R. TLR ligands that stimulate the metabolism of vitamin D3 in activated murine dendritic cells can function as effective mucosal adjuvants to subcutaneously administered vaccines. *Vaccine* 2008, 26, 601–613.
81. Hansdottr, S.; Monick, M.; Hinde, S.; Lovan, N.; Look, D.; Hunninghake, G. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: Potential effects on host defense. *J. Immunol.* 2008, 181, 7090–7099.
82. Krutzik, S.; Hewison, M.; Liu, P.; Robles, J.; Stenger, S.; Adams, J.; Modlin, R. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J. Immunol.* 2008, 181, 7115–7120.
83. Schrupf, J.; van Sterkenburg, M.; Verhoosel, R.; Zuyderduyn, S.; Hiemstra, P. Interleukin 13 exposure enhances vitamin D-mediated expression of the human cathelicidin antimicrobial peptide 18/LL-37 in bronchial epithelial cells. *Infect. Immun.* 2012, 80, 4485–4494.
84. Overbergh, L.; Stoffels, K.; Waer, M.; Verstuyf, A.; Bouillon, R.; Mathieu, C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase in human monocytic THP1 cells: Mechanisms of interferon-gamma-mediated induction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3566–3574.
85. Edfeldt, K.; Liu, P.; Chun, R.; Fabri, M.; Schenk, M.; Wheelwright, M.; Keegan, C.; Krutzik, S.; Adams, J.; Hewison, M.; et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 22593–22598.
86. Gyetko, M.; Hsu, C.; Wilkinson, C.; Patel, S.; Young, E. Monocyte 1 alpha-hydroxylase regulation: Induction by inflammatory cytokines and suppression by dexamethasone and uremia toxin. *J. Leukoc. Biol.* 1993, 54, 17–22.
87. Monkawa, T.; Yoshida, T.; Hayashi, M.; Saruta, T. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int.* 2000, 58, 559–568.
88. Sørensen, O.; Follin, P.; Johnsen, A.; Calafat, J.; Tjabringa, G.; Hiemstra, P.; Vborregaard, N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood* 2001, 97, 3951–3959.
89. Agerberth, B.; Charo, J.; Werr, J.; Olsson, B.; Idali, F.; Lindbom, L.; Kiessling, R.; Jrvall, H.; Wigzell, H.; Gudmundsson, G. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood* 2000, 96, 3086–3093.
90. Bals, R.; Wang, X.; Zasloff, M.; Wilson, J. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung

- where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 9541–9546.
91. Yang, D.; Chen, Q.; Schmidt, A.; Anderson, G.; Wang, J.; Wooters, J.; Oppenheim, J.J.; Chertov, O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J. Exp. Med.* 2000, 192, 1069–1074.
 92. Tjebbringa, G.; Ninaber, D.; Driifhout, J.; Rabe, K.; Hiemstra, P. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006, 140, 103–112.
 93. Scott, M.; Davidson, D.; Gold, M.; Bowdish, D.; Hancock, R. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2002, 169, 3883–3891.
 94. Nagaoka, I.; Tamura, H.; Hirata, M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *J. Immunol.* 2006, 176, 3044–3052.
 95. Davidson, D.; Currie, A.; Reid, G.; Bowdish, D.; MacDonald, K.; Ma, R.; Hancock, R.; Speert, D. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J. Immunol.* 2004, 172, 1146–1156.
 96. Choi, K.; Chow, L.; Mookherjee, N. Cationic host defence peptides: Multifaceted role in immune modulation and inflammation. *J. Innate Immun.* 2012, 4, 361–370.
 97. Wang, T.; Nestel, F.; Bourdeau, V.; Nagai, Y.; Wang, Q.; Liao, J.; Tavera-Mendoza, L.; Lin, R.; Hanrahan, J.; Mader, S.; et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004, 173, 2909–2912.
 98. Gombart, A.; Borregaard, N.; Koeffler, H. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005, 19, 1067–1077.
 99. Yim, S.; Dhawan, P.; Ragunath, C.; Christakos, S.; Diamond, G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J. Cyst. Fibros.* 2007, 6, 403–410.
 100. Weber, G.; Heilborn, J.; Chamorro Jimenez, C.; Hammarsjo, A.; Tirm, H.; Stahle, M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Investig. Dermatol.* 2005, 124, 1080–1082.
 101. Ganz, T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3, 710–720.
 102. Kota, S.; Sabbah, A.; Chang, T.; Harnack, R.; Xiang, Y.; Meng, X.; Bose, S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor-alpha/NF-kappaB-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 22417–22429.
 103. Rigby, W.; Shen, L.; Ball, E.; Guyre, P.; Fanger, M. Differentiation of a human monocytic cell line by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol): A morphologic, phenotypic, and functional analysis. *Blood* 1984, 64, 1110–1115.
 104. Xu, H.; Soruri, A.; Gieseler, R.; Peters, J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993, 38, 535–540.
 105. Wu, S.; Sun, J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov. Med.* 2011, 11, 325–335.
 106. Sly, L.; Lopez, M.; Nauseef, W.; Reiner, N. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-induced monocyte antimicrobial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 35482–35493.
 107. Kim, H.; Kim, C.; Ryu, J.; Kim, M.; Park, C.; Lee, J.; Holtzman, M.; Yoon, J. Reactive oxygen species induce antiviral innate immune response through IFN- regulation in human nasal epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013, 49, 855–865.
 108. Strengert, M.; Jennings, R.; Davanture, S.; Hayes, P.; Gabriel, G.; Knaus, U. Mucosal reactive oxygen species are required for antiviral response: Role of Duox in influenza a virus infection. *Antioxid. Redox Signal.* 2014, 20, 2695–2709.
 109. Soucy-Faulkner, A.; Mukawera, E.; Fink, K.; Martel, A.; Jouan, L.; Nzengue, Y.; Lamarre, D.; Vande Velde, C.; Grandvaux, N. Requirement of NOX2 and reactive oxygen species for efficient RIG-I-mediated antiviral response through regulation of MAVS expression. *PLoS Pathog.* 2010, 6, e1000930.
 110. Liu, G.; Zhai, Q.; Schaffner, D.; Bradburne, C.; Wu, A.; Hayford, A.; Popov, S.; Grene, E.; Bailey, C.; Alibek, K. IL-15 induces IFN-beta and iNOS gene expression, and antiviral activity of murine macrophage RAW 264.7 cells. *Immunol. Lett.* 2004, 91, 171–178.
 111. Kleinert, H.; Schwarz, P.; F rstermann, U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol. Chem.* 2003, 384, 1343–1364.
 112. Lee, Y.; Lai, C.; Hsieh, S.; Shieh, C.; Huang, L.; Wu-Hsieh, B. Influenza A virus induction of oxidative stress and MMP-9 is associated with severe lung pathology in a mouse model. *Virus Res.* 2013, 178, 411–422.
 113. Ros-Ibarra, C.; Lozano-Sepulveda, S.; Muñoz-Espinosa, L.; Rincón-Sánchez, A.; Cordova-Fletes, C.; Rivas-Estilla, A. Downregulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression is implicated in the antiviral activity of acetylsalicylic acid in HCV-expressing cells. *Arch. Virol.* 2014, 159, 3321–3328.
 114. Rockett, K.; Brookes, R.; Udalova, I.; Vidal, V.; Hill, A.; Kwiatkowski, D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect. Immun.* 1998, 66, 5314–5321.
 115. Bao, B.; Ting, H.; Hsu, J.; Lee, Y. Protective role of 1 alpha,

- 25-dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. *Int. J. Cancer* 2008, 122, 2699–2706.
116. Chang, J.; Kuo, M.; Kuo, H.; Hwang, S.; Tsai, J.; Chen, H.; Lai, Y. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage-like RAW 264.7 cells. *J. Lab. Clin. Med.* 2004, 143, 14–22.
117. Gombart, A. Vitamin D: Oxidative Stress, Immunity, and Aging; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2012:462.
118. Richetta, C.; Faure, M. Autophagy in antiviral innate immunity. *Cell. Microbiol.* 2013, 15, 368–376.
119. Yuk, J.; Shin, D.; Lee, H.; Yang, C.; Jin, H.; Kim, K.; Lee, Z.; Lee, S.; Kim, J.; Jo, E. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009, 6, 231–243.
120. Hyer-Hansen, M.; Nordbrandt, S.; Jüttel, M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D. *Trends Mol. Med.* 2010, 16, 295–302.
121. Sadeghi, K.; Wessner, B.; Laggner, U.; Ploder, M.; Tamandl, D.; Friedl, J.; Zigel, U.; Steinmeyer, A.; Pollak, A.; Roth, E.; et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur. J. Immunol.* 2006, 36, 361–370.
122. Manukyan, M.; Triantafilou, K.; Triantafilou, M.; Mackie, A.; Nilsen, N.; Espevik, T.; Wiesmüller, K.; Ulmer, A.; Heine, H. Binding of lipopeptide to CD14 induces physical proximity of CD14, TLR2 and TLR1. *Eur. J. Immunol.* 2005, 35, 911–921.
123. Oberg, F.; Botling, J.; Nilsson, K. Functional antagonism between vitamin D3 and retinoic acid in the regulation of CD14 and CD23 expression during monocytic differentiation of U-937 cells. *J. Immunol.* 1993, 150 (8 Pt 1), 3487–3495.
124. Zhang, D.; Hetherington, C.; Gonzalez, D.; Chen, H.; Tenen, D. Regulation of CD14 expression during monocytic differentiation induced with 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Immunol.* 1994, 153, 3276–3284.
125. Schaubert, J.; Dorschner, R.; Coda, A.; Bchau, A.; Liu, P.; Kiken, D.; Helfrich, Y.; Kang, S.; Elalieh, H.; Steinmeyer, A.; et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J. Clin. Investig.* 2007, 117, 803–811.
126. Wang, T.; Dabbas, B.; Laperriere, D.; Bitton, A.; Soualhia, H.; Tavera-Mendoza, L.; Dionne, S.; Servant, M.; Bitton, A.; Seidman, E.; et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 2227–2231.
127. Penna, G.; Adorini, L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* 2000, 164, 2405–2411.
128. Berer, A.; Stöckl, J.; Majdic, O.; Wagner, T.; Kollars, M.; Lechner, K.; Geissler, K.; Oehler, L. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp. Hematol.* 2000, 28, 575–583.
129. Dam, T.; Møller, B.; Hindkjaer, J.; Kragballe, K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1996, 1, 72–77.
130. Gauzzi, M.; Purificato, C.; Donato, K.; Jin, Y.; Wang, L.; Daniel, K.; Maghazachi, A.; Belardelli, F.; Adorini, L.; Gessani, S. Suppressive effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: Impairment of functional activities and chemotaxis. *J. Immunol.* 2005, 174, 270–276.
131. Baeke, F.; Etten, E.; Overbergh, L.; Mathieu, C. Vitamin D3 and the immune system: Maintaining the balance in health and disease. *Nutr. Res. Rev.* 2007, 20, 106–118.
132. D'Ambrosio, D.; Cippitelli, M.; Cocciolo, M.; Mazzeo, D.; di Lucia, P.; Lang, R.; Sinigaglia, F.; Panina-Bordignon, P. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J. Clin. Investig.* 1998, 101, 252–262.
133. Giovannini, L.; Panichi, V.; Migliori, M.; de Pietro, S.; Bertelli, A.; Fulgenzi, A.; Filippi, C.; Sarnico, I.; Taccola, D.; Palla, R.; et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) dose-dependently inhibits LPS-induced cytokines production in PBMC modulating intracellular calcium. *Transpl. Proc.* 2001, 33, 2366–2368.
134. Van Halteren, A.; van Etten, E.; de Jong, E.; Bouillon, R.; Roep, B.; Mathieu, C. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). *Diabetes* 2002, 51, 2119–2125.
135. Lemire, J.; Archer, D.; Beck, L.; Spiegelberg, H. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential inhibition of Th1 functions. *J. Nutr.* 1995, 125 (Suppl. S6), 1704–1708.
136. Xystrakis, E.; Kusumakar, S.; Boswell, S.; Peek, E.; Urry, Z.; Richards, D.; Adikibi, T.; Pridgeon, C.; Dallman, M.; Loke, T.; et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 146–155.
137. Borish, L.; Aarons, A.; Rumbly, J.; Cvietusa, P.; Negri, J.; Wenzel, S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 1288–1296.
138. Tang, J.; Zhou, R.; Luger, D.; Zhu, W.; Silver, P.; Grajewski, R.; Su, S.; Chan, C.; Adorini, L.; Caspi, R. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.* 2009, 182, 4624–4632.
139. Daniel, C.; Sartory, N.; Zahn, N.; Radeke, H.; Stein, J. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 324, 23–33.

140. Miossec, P.; Korn, T.; Kuchroo, V. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 888–898.
141. Ma, C.; Chew, G.; Simpson, N.; Priyadarshi, A.; Wong, M.; Grimbacher, B.; Fulcher, D.; Tangye, S.; Cook, M. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J. Exp. Med.* 2008, 205, 1551–1557.
142. Barrat, F.; Cua, D.; Boonstra, A.; Richards, D.; Crain, C.; Savelkoul, H.; de Waal-Malefyt, R.; Coffman, R.; Hawrylowicz, C. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J. Exp. Med.* 2002, 195, 603–616.
143. Jeffery, L.; Burke, F.; Mura, M.; Zheng, Y.; Qureshi, O.; Hewison, M.; Walker, L.; Lammas, D.; Raza, K.; Sansom, D. 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, 5458–5467.
144. Rigby, W.; Denome, S.; Fanger, M. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J. Clin. Investig.* 1987, 79, 1659–1664.
145. Cippitelli, M.; Santoni, M. Vitamin D3: A transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur. J. Immunol.* 1998, 28, 3017–3030.
146. Boonstra, A.; Barrat, F.; Crain, C.; Heath, V.; Savelkoul, H.; O'Garra, A. 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 2001, 167, 4974–4980.
147. Yang, M.; Rui, K.; Wang, S.; Lu, L. Regulatory B cells in autoimmune diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2013, 10, 122–132.
148. Terrier, B.; Derian, N.; Schindre, Y.; Chacara, W.; Geri, G.; Zahr, N.; Mariampillai, K.; Rosenzweig, M.; Carpentier, W.; Musset, L.; et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res. Ther.* 2012, 14, R221.
149. Cantorna, M.; Zhao, J.; Yang, L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2012, 71, 62–66.
150. Lysandropoulos, A.; Jaquiry, E.; Jilek, S.; Pantaleo, G.; Schlupe, M.; Du Pasquier, R. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J. Neuroimmunol.* 2011, 233, 240–244.
151. Topilski, I.; Flaishon, L.; Naveh, Y.; Harmelin, A.; Levo, Y. and Shachar, I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.* 2004, 34, 1068–1076.
152. Matheu, V.; Back, O.; Mondoc, E.; Issazadeh-Navikas, S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: Enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112, 585–592.
153. Staeva-Vieira, T.; Freedman, L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J. Immunol.* 2002, 168, 1181–1189.
154. Kreindler, J.; Steele, C.; Nguyen, N.; Chan, Y.; Pilewski, J.; Alcorn, J.; Vyas, Y.; Aujla, S.; Finelli, P.; Blanchard, M.; et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to *Aspergillus fumigatus* mounted by CD4+ T cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Clin. Investig.* 2010, 120, 3242–3254.
155. Jeffery, L.; Wood, A.; Qureshi, O.; Hou, T.; Gardner, D.; Briggs, Z.; Kaur, S.; Raza, K.; Sansom, D. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J. Immunol.* 2012, 189, 5155–5164.
156. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318 (26): 1728-1733.
157. 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.* 2016; 65(3):496-503.
158. Pettifor J.M. Vitamin D and its Role in the Management and Prevention of Lower Respiratory Tract Infections in Infants and Young Children. *Indian Pediatr.* 2016; 53(11):965-966.
159. Yildiz I., Unuvar E., Zeybek U. et al. The role of vitamin D in children with recurrent Tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr.* 2012; 38:25.
160. Gupta P., Dewan P., Shah D. et al. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2016; 53(11):967-976.

Відомості про автора:

Майданик Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданик, 2017