

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Снопов С.А.

ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Помимо хорошо известного влияния на метаболизм костной ткани витамин D (VD) вовлечен во множество других процессов в организме человека, и в том числе — в регуляцию иммунных реакций. Действие VD осуществляется через его мембранный рецептор, который обнаружен у клеток самых разных органов и тканей человека, в частности у большинства клеток иммунной системы и эпителиальных клеток, выстилающих слизистые. Связавшись с этим рецептором, VD идет в цитоплазму, где образует комплекс с витамином А и его рецептором. Данный комплекс оказывает или ингибирующее, или усиливающее влияние на транскрипцию сотен генов в ядерной ДНК, среди которых и те, что контролируют клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и препятствуют злокачественному росту и ангиогенезу. Установлены следующие эффекты VD в отношении иммунной системы: он ослабляет презентацию антигена дендритными клетками, тормозит Th1-клеточную дифференцировку и производство Th1-цитокинов, сдвигает баланс Th1-/Th2-клеточных ответов в направлении Th2-ответа, оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17, способствует развитию Treg-клеток и повышению их активности. Кроме того, VD усиливает выработку «эндогенных антибиотиков», способных оказывать мощное действие на грам-положительные и грам-отрицательные бактерии, грибы и вирусы. Выясняется, что VD очень важен для предотвращения аутоиммунных и атопических заболеваний: рассеянного склероза, ревматоидного артрита, инсулин-зависимого диабета, болезни Крона, неспецифического язвенного колита; предупреждает развитие астмы у детей, оказывается действенным средством профилактики и симптоматического лечения хронических обструктивных заболеваний легких, защищает от широкого спектра инфекций, включая туберкулез, проказу и респираторные инфекции; и препятствует развитию опухолей в ряде органов. Гиповитаминоз D, чаще скрытый и не диагностированный, имеется почти у половины населения самых разных стран и является одной из ведущих причин ослабления иммунитета и повышенной заболеваемости. Его выявление, профилактика и лечение должны быть в числе важнейших задач здравоохранения в России.

**Ключевые слова:** витамин D, иммунитет, Th1- и Th2-клеточные ответы, цитокины, аутоиммунные и аллергические реакции, факторы транскрипции

## MECHANISMS OF VITAMIN D ACTION ON THE IMMUNE SYSTEM

Snopov S.A.

The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Besides the well-known effects upon bone metabolism, vitamin D (VD) plays important roles in many other processes in the body, including immune regulation. VD action is carried out through its cellular membrane receptor, which is expressed in a variety of human organs and tissues, e.g., most cells of immune system, as well as epithelial cells lining the mucous membranes. The cell-membrane bound VD receptor is transferred to the cytoplasm, to form a functional complex with vitamin A and its receptor. This complex provides

### Адрес для переписки:

Снопов Сергей Александрович  
ФГБУН «Институт цитологии РАН»  
194064, Россия, Санкт-Петербург, Тухоревский пр., 4.  
Тел.: 8 (812) 297-42-34.  
E-mail: snopov@hotmail.com, snopov@mail.cytspb.rssi.ru

### Address for correspondence:

Snopov Sergei A.  
The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences  
194064, Russian Federation, St. Petersburg, Tikhoretsky pr., 4.  
Phone: 7 (812) 297-42-34.  
E-mail: snopov@hotmail.com, snopov@mail.cytspb.rssi.ru

### Образец цитирования:

С.А. Снопов, «Механизмы действия витамина D на иммунную систему» // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 6. С. 499–530. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530  
© Снопов С.А., 2014

### For citation:

S.A. Snopov, "Mechanisms of vitamin D action on the immune system", *Medical Immunology*, 2014, Vol. 16, no. 6, pp. 499–530. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530  
DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>

either inhibiting, or enhancing effect upon transcription of hundreds genes in the nuclear DNA, including those that regulate cell growth, differentiation, apoptosis, thus preventing malignancy and angiogenesis. The following effects of VD are supposed with respect to immune system: VD inhibits antigen presentation by dendritic cells, suppresses Th1-cell differentiation and the production of Th1-cytokines, shifts the balance of Th1/Th2 cell responses towards the Th2 response, exerts inhibitory effect upon Th17 cells, promotes Treg cell development, and increases their activity. In addition, VD boosts production of «endogenous antibiotics» that may provide powerful effects upon Gram-positive and Gram-negative bacteria, fungi and viruses. Therefore, VD seems quite important for prevention of autoimmune and atopic diseases: multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, Crohn's disease, ulcerative colitis, development of asthma in children and chronic obstructive pulmonary disease. VD protects from a wide range of infections, including tuberculosis, leprosy and respiratory infections, and prevents the development of several tumors. Almost half the population of different countries has a VD hypovitaminosis, often hidden and undiagnosed, and this can be a leading cause of weakened immunity and increased morbidity. The diagnostics of VD hypovitaminosis, prevention and treatment of hypovitaminosis should be among the most important healthcare tasks in Russia. (*Med. Immunol.* 2014, vol. 16, N 6, pp 499-530)

*Keywords: vitamin D, immunity, Th1 u Th2 responses, cytokines, autoimmunity, allergic reactions, transcription factors*

#### Список сокращений:

БА — бронхиальная астма, ДК — дендритные клетки, ОФВ-1 — объем форсированного выдоха за 1 сек., РА — ревматоидный артрит, РС — рассеянный склероз, УФ — ультрафиолет, ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких, NKT — естественные киллерные Т-клетки, RXR — ретиноидный X рецептор витамина А, TLR — Toll-like receptors, VD — витамин D, VDR — рецептор витамина D.

## Введение

Одним из неблагоприятных факторов, способных отрицательно влиять на здоровье населения России, является то, что большая часть российской территории находится в климатических зонах с пониженной инсоляцией. Вследствие недостаточной инсоляции страдает главный источник витамина D в организме — образование его провитамина в коже под воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей, и имеются основания предполагать, что у значительной части нашего населения, как детского, так и взрослого, имеется дефицит витамина D, очень часто протекающий скрыто, без клинических проявлений.

Давно известно, что дефицит витамина D ведет к нарушениям образования аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатитов в органическом матриксе костной ткани, в результате страдает минерализация костей, и в период наиболее интенсивного роста организма — в раннем детском, и особенно в грудном возрасте — развивается рахит, а у зрелых костей — остеомаляция. Если организм взрослого не усваивает достаточно кальция, это ведет к развитию остеопороза, при котором костная ткань истончается, кости становятся хрупкими, и даже при легких травмах возникают переломы.

За последние два-три десятилетия обнаружилось, однако, что с недостаточностью витамина D ассоциированы также увеличение массы тела, инсулинорезистентность и сахарный диа-

бет, гипертония, венозная тромбоэмболия, фибромиалгии, синдром хронической слабости, ослабление иммунитета, аутоиммунные нарушения, болезнь Крона и язвенный колит, рассеянный склероз, дегенеративный артрит, бесплодие, осложнения беременности и родов, повышение риска развития ряда опухолей, повышение риска смертности от всех причин и др. [53, 65, 220, 223, 230, 231, 249, 284, 296, 314].

В настоящем обзоре основное внимание уделено рассмотрению современных данных о действии витамина D на различные звенья иммунной системы в норме, а также при аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

**Цель обзора** — привлечь внимание иммунологов, врачей, а также специалистов всех областей здравоохранения к тому, насколько витамин D важен для здоровья детей и взрослых, и к осознанию необходимости плановой и научно обоснованной коррекции дефицита этого витамина у населения России.

Для обозначения витамина D в тексте обзора используется аббревиатура VD.

### 1. Представления о функциях VD

Почти 90 лет назад было обнаружено, что VD необходим для обеспечения усвоения кальция и фосфора и для формирования и здоровья костей и зубов (см. обзор [1]). В клетках кишечного эпителия VD запускает синтез белков, обеспечивающих всасывание ионов кальция и фосфатов из полости кишечника и их последующую транспортировку в кровь для поддержания concentra-

ции  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости на уровне, необходимом для минерализации костной ткани. В почках VD активирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. При низкой концентрации ионов кальция в крови VD способствует мобилизации кальция из костной ткани.

За последние годы представления о значении витамина D для организма человека существенно расширились. Выяснилось, что помимо регуляции процессов костного гомеостаза витамин D играет важнейшие физиологические роли во многих других процессах — в регуляции нормальных функций щитовидной железы, свертываемости крови, состояния миелиновых волокон у нервных клеток, в обеспечении силы мышц и их способности выдерживать нагрузки, в усилении выработки «эндогенных антибиотиков», в иммунных реакциях, в предотвращении развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, в противостоянии инфекционным заболеваниям и в препятствовании опухолевому росту [37, 147, 232, 257, 290, 314, 341].

## 2. Метаболизм VD

Суточная потребность организма в VD у взрослого человека составляет не менее 5–10 мкг. Она может существенно возрастать, когда организм теряет много кальция, например, у женщин в период беременности и кормления грудью. Удовлетворяется эта потребность за счет образования витамина D3 в коже под действием УФ-излучения солнца и поступления провитамина D2 с пищей. Преобладающим является первый путь: облучение кожного покрова полуденными солнечными лучами в течение 20 мин восполняет на треть или даже наполовину суточную потребность в VD. Способность кожи продуцировать витамин D3 уменьшается с возрастом; после 70 лет — более чем вдвое. Для людей, живущих в зонах с недостаточной инсоляцией или проводящих большую часть времени в помещении, первостепенное значение приобретает наличие провитамина D2 в пищевых продуктах [23, 127, 241, 341].

Синтез VD (рис. 1) начинается с преобразования его эндогенного предшественника 7-дегидрохолестерола, содержащегося в эпидермисе (в основном в stratum basale и stratum spinosum). Данный стероид является предшественником и для холестерина (холестерина). Под воздействием ультрафиолетового излучения солнца (или искусственных УФ-источников) 7-дегидрохолестерол превращается в холекальциферол — собственно витамин D3. Из эпидермиса он поступает с помощью транспортера — VD-связывающего белка — в кровь и переносится в печень, где к нему присоединяется гидроксильная группа в позиции 25 с помощью 25-гидрок-

силазы (есть несколько изоформ этого фермента, по номерной классификации — CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2J3), и образуется 25-гидроксиальциферол (кальцидиол). Наконец, еще одна гидроксильная группа присоединяется в позиции 1 с помощью главного фермента активации VD — 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) — не только в клетках проксимальных канальцев почек (о чем было известно давно), но также во многих других клетках (что выяснилось в последние годы) — толстого кишечника, бронхиальной стенки, простаты, поджелудочной железы, иммунной системы — прежде всего в моноцитах и дендритных клетках, в остеобластах, в кератиноцитах [7, 47, 77, 237, 261, 289, 341]. В результате образуется активная форма витамина D3 — 1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25-(OH)<sub>2</sub>D3), он же кальцитриол.

Другим источником для синтеза VD в организме могут служить эргокальциферол и эргостерол — стероиды, поступающие с пищей. Эргокальциферол содержится в печени рыб, морепродуктах, кисломолочных продуктах, твороге и сыре, растительном и сливочном маслах, сырых желтках. В молоке его немного, к тому же его усвоение в кишечнике затрудняется из-за фосфора, присутствующего в молоке. Эргостерол содержится в дрожжах, злаках, картофеле, петрушке. Из этих предшественников образуется и активируется витамин D2, аналогично тому, как из кожного 7-дегидрохолестерола получается D3 [37].

Таким образом, в зависимости от источника в организме производятся или 1,25-дигидрокси-холекальциферол (D3) или 1,25-эргокальциферол (D2), которые являются биологическими аналогами. Для простоты, для обоих вариантов витамина в дальнейшем будем использовать единый термин — витамин D и единую аббревиатуру — VD.

Поскольку образование VD происходит эндогенно, его также причисляют к гормонам. Однако в отличие от стероидных гормонов надпочечников, для которых ферментативные стадии гидроксирования и синтеза происходят в одном и том же органе и в одной и той же клетке коры надпочечников (хотя и в разных субклеточных органеллах), для продукции активной формы VD задействованы не менее трех органов — кожа, печень, а затем почки и клетки целого ряда органов и тканей. Данный факт свидетельствует о совершенной уникальности VD и важности его как универсального медиатора многоцелевого назначения, регулирующего самые различные процессы в организме. За способность оказывать «прицельное» локальное действие на клетки многих органов и тканей VD предлагают называть

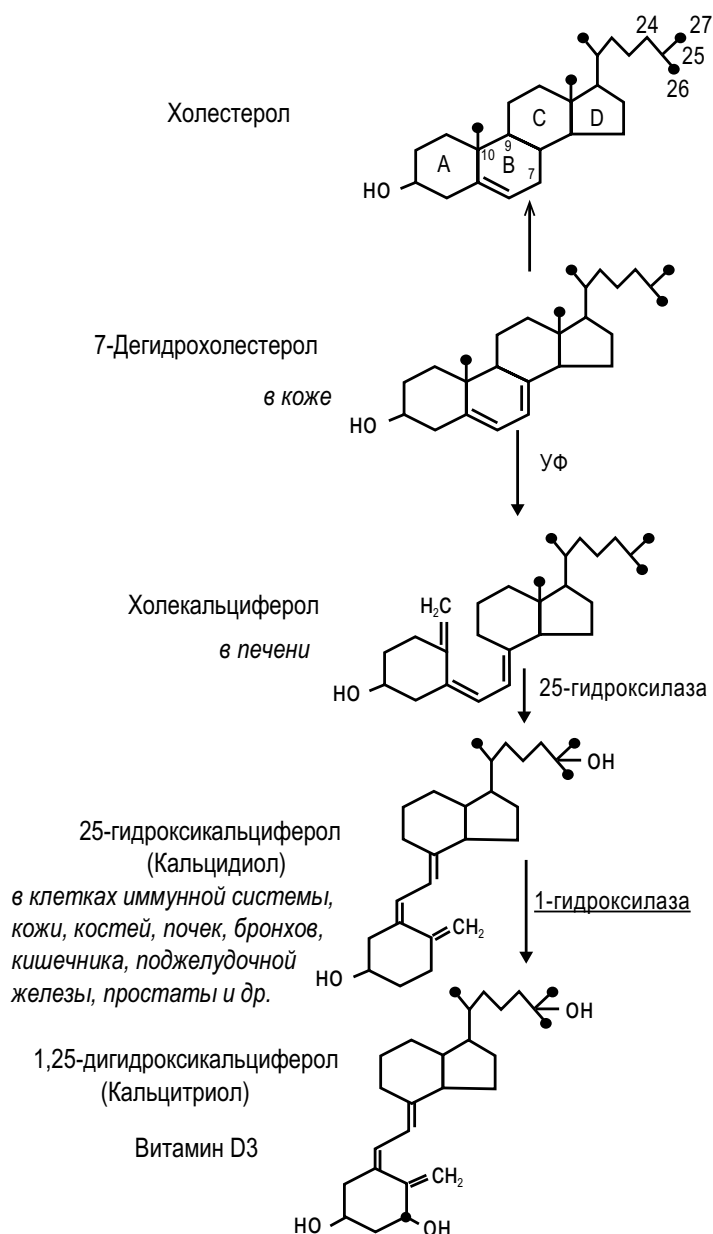


Рисунок 1. Схема синтеза витамина D

аутокринным, интракринным или паракринным гормоном [149, 151].

VD принадлежит к жирорастворимым витаминам и депонируется главным образом в жировой ткани. Там он может сохраняться до 6 месяцев, тогда как из плазмы крови он исчезает за 19–25 ч. Средний период полувыведения VD из организма — около 19 дней. Выводится он путем экскреции с желчью, первоначально в кишечник (15–30% от введенной дозы в течение суток), где подвергается повторному всасыванию. Оставшаяся часть выводится с содержимым кишечника [2].

Индивидуальные различия в продукции VD в организме могут быть связаны не только с неодинаковым его поступлением из кожи после воздействия солнечных лучей или с пищей, но и с вариабельностью нуклеотидов в генах, кодирующих ферменты, ответственные за синтез VD, и в генах, кодирующих белок, связывающий VD в плазме крови [218].

Контролируется синтез VD гормонами, регулирующими минеральный состав костной ткани, а также медиаторами иммунной системы. Так, снижение уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости приводит к высво-

бождению паратиреоидного гормона в кровь. Он повышает активность 1-гидроксилазы в почках, по-видимому, опосредованно — меняя трансмембранные потоки фосфатных ионов в клетках почечных канальцев. Секреция паратгормона включается, когда уровень VD в крови достигает приблизительно 30-40 нг/мл [155]. Кроме паратгормона, на активность 1-гидроксилазы влияют пролактин, половые стероидные гормоны, глюкокортикоиды и инсулин. Относительный вклад их в регуляцию биосинтеза VD в настоящее время не определен.

В иммунной системе активность 1-гидроксилазы регулируется несколькими медиаторами, среди которых  $IFN\gamma$  и Toll-подобные рецепторы (TLR — Toll like receptors), распознающие липополисахариды, липопротеины и другие молекулярные компоненты поверхности микроорганизмов [148, 244, 245, 312, 341].

Для активации 1-гидроксилазы обычно необходимо сочетание двух или более стимулирующих сигналов. Наиболее часто это  $IFN\gamma$ , липополисахариды и факторы активации киназ, проводящих сигналы от рецепторов к ядерным факторам транскрипции *Janus*, *MAPK*, *NF- $\kappa$ B* [245, 311] и усиливающих транскрипцию через включение *JAK-STAT*-, *ERK*- и *SAPK*-сигнальных каскадов соответственно. Например, в моноцитах экспрессия 1-гидроксилазы запускается через *JAK-STAT*, *NF- $\kappa$ B* и *p38-MAPK* [245, 312].

Активация транскрипции 1-гидроксилазы следует за увеличением в окружении клетки цитокинов ранней стадии воспаления IL-1 и TNF $\alpha$ . Таким образом, последующая активация VD и его действие на цитокин-продуцирующие клетки выполняют еще и роль регулятора, помогающего ослабить каскад воспаления по механизму отрицательной обратной связи [244].

### 3. Взаимодействие VD с рецептором и факторами транскрипции

Рецептор к VD (VDR) относится к семейству лиганд-активируемых ядерных рецепторов для факторов транскрипции. Это фосфопротеин с молекулярной массой 50 kDa, по структуре напоминающий стероидные, тироидные, ретиноидные рецепторы [237]. В составе VDR есть специфический лиганд для VD и есть ДНК-связывающий домен [70]. VDR может находиться в клеточных мембранах, в цитоплазме, в перинуклеарной зоне и в митохондриях [124].

VDR имеется у клеток организма самых разных тканей и участвует в регуляции внутриклеточного метаболизма кальция, клеточного роста и дифференцировки. В частности, VDR обнаруживается у большинства типов иммунных клеток. В наибольшем количестве он выявляется у моно-

цитов, дендритных клеток (ДК) и Т-лимфоцитов [13, 52, 136, 237, 332, 341]. В отношении его наличия у В-лимфоцитов данные литературы противоречивы (см. обзор [225]).

У стимулированных Т-клеток VDR экспрессируется чрезвычайно рано, и уровень VDR остается устойчиво высоким при их хронической стимуляции. Экспрессия VDR сопровождается пролиферацией клеток, продукцией цитокинов и активацией (фосфорилированием) ERK1/2 киназы — фермента, проводящего экстраклеточные сигналы [173].

Кроме того, VDR проявляет зависимость от стадии дифференцировки специализированных Т-клеток. Особенно высока экспрессия VDR у клеток, запускающих реакцию «трансплантат против хозяина», у наивных Т-клеток и ранних Т-клеток памяти. У аллореактивных Т-клеток уровни VDR увеличиваются, в то время как у нереактивных — нет [173].

После взаимодействия VD с VDR образуется витаминно-рецепторный комплекс VD+VDR, в цитоплазме соединяющийся в гетеродимерную структуру с другим витаминно-рецепторным комплексом (витамин А + рецептор витамина А), который принято обозначать аббревиатурой RXR (Retinoid X receptor). Такие гетеродимеры VDR/RXR связываются в ядре с промоторными участками целого ряда генов и привлекают к этим участкам многочисленные сорегуляторные белки — соактиваторы или сорепрессоры, совместно с ними изменяя химическую структуру гистонов, поддерживающих ДНК в неактивном состоянии, вызывая перестройку хроматина, изменения связывания РНК-полимеразы II и инициации транскрипции [95, 122, 225, 265, 269, 341]. В целом геноме имеется около 3000 таких участков согласованного ответа на VDR, называемых VDRE (vitamin D responsive elements), состоящих из гексануклеотидных повторов со спейсерами из трех нуклеотидов [70, 98, 338, 341]. В этих участках VDR способен изменять транскрипцию более 900 генов [339]. Кроме непосредственного воздействия VDR на транскрипцию этих генов, он косвенно действует на еще большее количество генов в качестве соактиватора или сорепрессора [49, 322]. В сумме затрагиваемое VDR множество генов составляет около 3% генома человека. Очень многие из этих генов участвуют в осуществлении иммунных функций [49].

Показано, что VDR ингибирует фосфорилирование р65 субъединицы *NF- $\kappa$ B*, чем препятствует транслокации *NF- $\kappa$ B* в ядро [254]; блокирует *NFAT* — другой распространенный фактор транскрипции (Nuclear factor of activated T-cells), экспрессируемый в большинстве клеток иммунной

системы; секвестрирует *RUNX1* — транскрипционный фактор, регулирующий дифференцировку гемопоэтических клеток; влияет на индукцию транскрипционного фактора *FoxP3*<sup>+</sup> — одного из основных регуляторов развития и функционирования Т-клеток [170]; повышает экспрессию ILT3 и ILT4 (иммуноглобулин-подобных транскриптов 3 и 4) на поверхности ДК [168, 206]; активирует гистоновую деацетилазу, которая теснее закручивает ДНК на гистонах, препятствуя транскрипции этой ДНК [168, 170, 206, 254].

Связанный VDR подавляет транскрипцию гена VDR [319] по механизму отрицательной обратной связи. Помимо этого, VDR усиливает экспрессию 24-гидроксилазы, фермента, образующего менее активную форму VD [289].

VD способен также влиять на микроРНК [120] — малые некодирующие молекулы РНК, участвующие в регуляции транскрипционной и посттранскрипционной экспрессии генов.

Кроме перечисленных эффектов на транскрипцию генов VDR может оказывать и быстрое внегеномное воздействие на цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновую кислоту — универсальные вторичные мессенджеры многих клеточных процессов. Например, кальций-зависимый процесс активации мегакариоцитов и тромбоцитов модулируется VDR путем влияния VD на митохондрии [293].

Катаболизм VD и VDR происходит в клеточных митохондриях, инициируется митохондриальными ферментами (CYP24A1 и др.) [7, 47, 289, 282, 346]. Выявлено, что с вариабельностью генов, кодирующих эти ферменты, помимо прочих факторов, взаимосвязаны астма, аутоиммунные заболевания и канцерогенез [47, 49, 282, 346].

#### 4. Участие VD и VDR в регуляции иммунной системы

В настоящее время выявлены следующие иммунные эффекты VD и VDR:

##### 4.1. Влияние на факторы врожденного иммунитета

Связываясь с VDR, витамин D способствует экспрессии генов *camp* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина и β-дефенсинов — низкомолекулярных (2–6 kDa) катионных белков, называемых «эндогенными антибиотиками» [146, 201, 211, 221, 235, 280, 353, 357]. Данные пептиды обнаруживаются на коже, на роговице глаз, на языке, в слюнных железах, в пищевode, в респираторном тракте и обладают антимикробным действием на различные бактерии, грибки и некоторые вирусы [221, 235, 280, 291, 341, 353, 357]. Бета-дефенсины содержатся почти во всех типах лейкоцитов и эпителиальных клеток, тогда как альфа-дефенсины — преимущественно

в нейтрофильных гранулоцитах, НК-клетках, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках тонкого кишечника. Большинство дефенсинов встраиваются в мембрану микробной клетки и, «продырявливая» ее, вызывают мембранную деполяризацию и лизис. Результат защитного действия этих факторов оказывается очень мощным. Например, *in vitro* кателицидин показал эффективность против устойчивых к антибиотикам синегнойной палочки [338] и микобактерий туберкулеза [201, 211], а альфа-дефенсины — против ВИЧ-1 вируса [357]. Если в норме содержание данных пептидов, например, в коже, может быть невелико, то при воспалении оно резко возрастает [4].

Дефенсины принимают участие и в адаптивном иммунном ответе. Например, дефенсин-1, нейтрофильный пептид человека, который имеется также и в эпителии слизистых, хемотаксически привлекает в инфицированный участок моноциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки и тучные клетки [94].

Естественные киллерные Т (NKT) клетки также принято относить к системе врожденного иммунитета. В число функций NKT входит и защита организма от аутоиммунных нарушений. Показано, что VDR необходим для развития этих клеток [201], но в регуляции активности зрелых NKT роль VD и VDR пока не выяснена. У нокаутных мышей, не имеющих VDR, снижено число NKT-клеток, нарушена продукция цитокинов Th2-типа IL-4, IL-5 и IL-13, и у них не удается вызвать гиперреактивность дыхательных путей в экспериментальных моделях [67, 68, 354].

##### 4.2. Влияние VD на моноциты и дендритные клетки (ДК)

VD препятствует активации фагоцитирующих моноцитов и ДК человека [101, 168, 243, 329]. В моноцитах VD, связываясь с VDR, подавляет экспрессию Toll-подобных рецепторов, а именно — TLR-белков 2 и 4 [278], снижая этим способность моноцитов распознавать патогены. Подавление TLR ведет также к ослаблению транслокации в ядро фактора *NF-κB/RelA*, необходимого для транскрипции провоспалительных медиаторов [278].

У ДК VDR ингибирует транскрипцию белков, необходимых для их фагоцитирующей и антигенпрезентирующей функций, делая эти клетки (по крайней мере, подгруппу этих клеток) иммунологически толерогенными [9, 16, 45]. Кроме препятствования экспрессии TLR, он подавляет появление костимуляторных молекул CD40, CD80, CD83 и CD86 на поверхности ДК [9, 11, 101, 112, 203, 278]. Такие ДК производят меньше IL-2 и IFN $\gamma$ , чем нетолерогенные ДК, и вместо IL-12 выделяют IL-10 [7, 63, 164, 168, 253].

Как известно, ДК дифференцируются из костномозговых клеток-предшественниц первоначально в незрелые ДК, а те, в свою очередь, становятся зрелыми в процессе фагоцитоза патогенных микроорганизмов с последующим их разрушением (прежде всего, с помощью окислительного взрыва) и превращением в антигены МНС класса II. При этом ДК экспрессируют костимуляторные молекулы CD40, CD80 и CD86 и приобретают способность мигрировать в лимфатические узлы, где презентуют готовый МНС-II комплекс Т-клеткам [101, 243]. Помимо этого, ДК производят IL-12, который обращает Th0-клетки в Th1-лимфоциты, продуцирующие IFN $\gamma$  (см. ниже). И у грызунов, и у человека ДК могут становиться толерогенными в отсутствие микробной стимуляции и/или под воздействием двух цитокинов — IL-10, TGF- $\beta$ , а также, как выяснилось, при действии VD.

Становясь толерогенными, ДК теряют способность обрабатывать и представлять МНС-II антигены Th1- или Th2-клеткам (см. ниже), а вместо этого способствуют дифференцировке наивных Th0-клеток в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg-клетки.

Наряду с таким влиянием на дифференцировку ДК, VD уменьшает и общее число ДК, скорее всего, путем содействия их спонтанному апоптозу [332], а также снижает экспрессию МНС класса I и II молекул на поверхности клеток [164].

Снижению ответа толерогенных ДК на антиген [255] способствует и VD-индуцируемое подавление продукции IL-23 (см. раздел 4.3.2).

#### **4.3. Влияние на Т-лимфоциты**

VD подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и тормозит хемокин-опосредованную миграцию и хоминг в лимфатические узлы как наивных, так и эффекторных CD4<sup>+</sup>Т-клеток за счет блокирования образования лигандов Е-селектина [75, 214, 325].

**4.3.1. VD препятствует поляризации Th0-клеток в Th1- или Th2-клетки**, подавляя выработку IL-12 дендритными клетками [89] и продукцию воспалительных цитокинов IFN $\gamma$ , IL-17 и IL-21 [46, 170, 254, 335].

Известно, что Th0-клетки, которым ДК представили антиген, могут дифференцироваться в одном из трех направлений: 1) в цитотоксические Th1-клетки, продуцирующие IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12 и IL-15, которые способны не только уничтожать чужеродные патогены, но и вызывать аутоиммунные реакции; 2) в Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 и усиливающие выработку антител В-клетками с переключением классов иммуноглобулинов, которые также могут опосредовать

атопические реакции; 3) в Treg-клетки, продуцирующие в основном IL-10 и TGF- $\beta$ , которые называют еще и «профессиональными» супрессорными клетками за их роли в предупреждении аутоиммунных реакций, например, в препятствии отторжению трансплантата [273], в ингибировании иммуноглобулинов при аллергическом воспалении [211].

Механизмы первых стадий поляризации Т-клеток хорошо известны. Покоящиеся наивные Th-клетки пролиферируют в присутствии IL-3 и GM-CSF, а затем активируются с помощью IL-2 в Th0-клетки, которые идут по одному из указанных выше трех направлений. Основным фактором, поляризующим наивные Th0-клетки в Th1, является IL-12, который производится фагоцитирующими моноцитами и ДК, стимулированными проникновением бактерий и их продуктов (в первую очередь, липополисахаридов). Именно к IL-12 наиболее чувствительны активированные Т-клетки, и в естественных условиях, например, при попадании микробных продуктов, поляризация клеток Th0 в Th1 проходит в ускоренном порядке с включением экспрессии *STAT-4* — транскрипционного фактора для такой поляризации [335]. Наряду с этим, IL-12 усиливает производство IFN $\gamma$  Th1-клетками [335]. В отсутствие же IFN $\gamma$  активность Th1-клеток ингибируется, но не ингибируется дифференцировка Th0 в Th2-клетки, индуцированная IL-4, поступающим из тучных клеток, базофилов и субпопуляции NK-клеток, называемой NK 1.1.

VD снижает транскрипцию IL-12 (занимая соответствующий р40-кВ сайт связывания) у активированных макрофагов и ДК, направляя тем самым дифференцировку клеток Th0 не в Th1-, а в Th2-клетки [189, 195]. Под действием VD происходит повышение экспрессии и других Th2-специфических факторов транскрипции — *c-maf* и *GATA* [46], способствующих продукции цитокинов IL-4, IL-5 и IL-10 и дифференцировке Th2-клеток.

**4.3.2. VD оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17** и продукцию ими IL-17 [33, 138, 208]. Каким именно путем VD осуществляет это влияние, пока не выяснено полностью.

Клетки Th17 считаются ответственными за повреждение собственных тканей при аутоиммунных заболеваниях (таких как рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунный увеит, инсулин-зависимый диабет, ревматоидный артрит, болезнь Крона) и при экспериментальных атопическом и контактном дерматитах [83, 250].

Th17-клетки начинают дифференцироваться из Th0-клеток. У человека и мышей индукторами образования Th17-клеток считаются TGF- $\beta$ ,

IL-6, IL-21 и IL-23 и, может быть, еще IL-1 $\beta$  [96]. Начинают дифференцировку цитокины TGF- $\beta$  и IL-6, затем требуется IL-23, рецептор к которому появляется у клеток под влиянием TGF- $\beta$  [33, 74, 119, 217, 219]. Показано, что дифференцировка в клетки Th17 и продукции IL-17 способствует STAT-3, в то время как STAT-4 активирует клетки, продуцирующие IL-23 [74, 215].

Эффекторными цитокинами Th17-клеток являются IL-17, IL-21 и IL-22 [247]. IL-17 обладает сильной антимикробной активностью, особенно в сочетании с IL-23, и может вносить вклад как в противоинфекционную защиту, так и в развитие аутоиммунных повреждений [33, 34, 97, 119, 187, 219].

Тормозящее действие на Th17-лимфоциты могут оказывать цитокины IFN $\gamma$  и IL-4, но только на этапе созревания этих клеток; зрелые Th17-клетки уже не подавляются ни Th1-, ни Th2-цитокинами и не зависят от факторов транскрипции [138].

Функциональными антагонистами клеток Th17 (также как и Th1-, и Th2-клеток) являются клетки Treg [74]. Мутации или делеции в гене FoxP3 (транскрипционного фактора Treg-клеток) приводят к перепроизводству Th1-, Th2- и Th17-цитокинов и, как следствие, к аутоиммунным заболеваниям (см. обзор [74]). Продукция FoxP3 активируется через STAT-5, а затем через TGF- $\beta$  и IL-2 (см. обзор [8]). Показано, что клетки Treg посредством IL-10 подавляют воспаление, индуцированное Th17-клетками [74, 217]. Также и IL-2 может ингибировать продукцию IL-17 путем подавления экспрессии STAT-5 (см. обзор [187]).

Показано, что VD в сочетании с витамином А блокирует экспрессию IL-17 и IL-23 в наивных CD4<sup>+</sup> клетках и клетках памяти [83]. Предполагается, что таким образом VD и осуществляет торможение Th17-опосредованных иммунных реакций [86, 320].

VD подавляет экспрессию IL-17 на этапе трансляции, а именно — вызывает повышение экспрессии С/ЕВР гомологичных белков, которые ингибируют процесс трансляции и улучшают течение экспериментального энцефаломиелита у мышей [73]. При экспериментальном аутоиммунном увеите VD препятствует развитию процесса, подавляя Th17-поляризацию [320]. В экспериментах на стимулированных мононуклеарных клетках периферической крови, взятых у пациентов на ранних стадиях ревматоидного артрита, VD ингибирует экспрессию IL-17A, IFN $\gamma$  и IL-4 [83]. У мышей, нокаутных по VDR, обнаруживается повышенное количество клеток Th17 и более тяжелое течение экспериментально

вызванного аутоиммунного воспаления кишечника [55].

**4.3.3. VD облегчает превращение наивных Th0-клеток в Treg**, нейтрализуя продукцию IFN $\gamma$ , IL-12 и IL-4, и способствует дифференцировке Treg-клеток.

Клетки Treg называют «толерогенными», они поддерживают толерантность к собственным антигенам (так называемую периферическую ауто толерантность) и «профессионально» противостоят чрезмерной реактивности и Th1-, и Th2- и Th17-клеток.

У человека Treg-клетки составляют 1-3% всех периферических CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, для них характерен фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, конститутивно они также экспрессируют CTLA-4 (T lymphocyte associated antigen 4) [43, 168, 317]. Наряду с TGF и IL-10 они производят IL-5, в небольшом количестве IFN $\gamma$  и IL-2, но не IL-4 [45, 243, 273]. Treg-клетки имеют несколько подтипов, и самым сильным иммуносупрессорным действием обладают клетки Treg1 [317].

Индуктором Treg-клеток является TGF- $\beta$ . Хотя в присутствии IL-6 (по крайней мере, у мышей) TGF- $\beta$  индуцирует перевод наивных Т-клеток в незрелые Th17-клетки.

Treg-клетки, продуцируя в большом количестве IL-10, ингибируют продукцию первого сигнала к дифференцировке других Т-клеток — IL-2, тормозят пролиферацию лимфоцитов в целом и препятствуют доставке костимуляторных сигналов и дифференцировке как Th1-, так и Th2-клеток [273, 317, 323]. В отсутствие IL-10 (например, при нокауте его гена) спонтанно возникают различные аутоиммунные заболевания [272].

VD, способствуя дифференцировке Th0-клеток в Treg-клетки и появлению у Treg-клетки хемокиновых рецепторов CCR5, CXCR3, CXCR6, необходимых для их миграции в участки воспаления [27], увеличивает антагонистическое воздействие на Th1- и Th17-опосредованные реакции, ингибируя, в частности, в обеих популяциях Т-клетки с цитотоксическими функциями и уменьшая арсенал Т-клеток, способных направляться на повреждение собственных тканей.

Показано, что VD-индуцированные Treg-клетки активно участвуют в подавлении реакции отторжения трансплантата (см. раздел 7).

#### **4.4. Влияние VD на продукцию цитокинов**

Механизм действия VD на продукцию цитокинов удобно рассмотреть на примере IL-2. Снижение продукции IL-2 у активированных Т-клеток осуществляется комплексом VDR/RXR через ингибирование ядерного фактора транскрипции этого цитокина [244, 253]. Один из участков ДНК, короткий сегмент (40 пар оснований)



в промоторной области VDR-чувствительных генов совпадает с сайтом связывания нуклеарного фактора активированных Т-клеток (*NFAT*) и белка активатора-1 (AP-1, activator protein-1). Подошедший к этому участку VDR/XRX блокирует образование комплекса *NFAT* с AP-1 и сам связывается с доменом *NFAT*, возле промотора гена IL-2 [19, 318]. Блокированная димером VDR/XRX транскрипция гена IL-2 ингибируется.

VD препятствует не только продукции IL-2, но и его эффекторной функции, например, при митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов [181].

Без IL-2 не могут осуществляться ни преобразование наивных CD4<sup>+</sup> клеток в Th0-клетки, ни запуск пролиферации лимфоцитов в Th1- и Th2-ответах.

Другой важный эффект VD/VDR – подавление продукции IL-12 дендритными клетками, также осуществляемое путем конкурентного ингибирования ядерного фактора транскрипции, при котором VDR/XRX занимает его место в промоторной области гена IL-12 [89]. Подавляя транскрипцию и продукцию IL-12 у ДК, VD препятствует Th1-поляризации клеток, генерации цитотоксических Th1-клеток, активности NK-клеток и фагоцитирующих клеток [19, 195, 335].

Далее, VD снижает РНА-индуцированный синтез IFN $\gamma$  в лимфоцитах как здоровых доноров, так и различных клеточных линий человека [267]. Установлено, что VDR подавляет гены IFN $\gamma$  – главного цитокина Th1-клеток у человека и животных, путем конкурентного ингибирования прежде всего фактора *NF- $\kappa$ B*, а за ним и других факторов транскрипции [89, 318, 341]. В импортизованных Т-лимфоцитах линии Jurkat транскрипция IFN $\gamma$  подавлялась как комплексом VDR/RXR, так и комплексом VD+VDR [81]. Аналогичные данные были получены для первичных мышиных CD4<sup>+</sup> клеток [306].

Подавляя экспрессию Th1-цитокинов IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , VD препятствует осуществлению большинства функций Th1-клеток.

VD угнетает выработку и других провоспалительных цитокинов, включая IL-17 и IL-21 [168], а также колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GMSF) [123].

Влиянию VD/VDR на продукцию цитокинов Th2-звена иммунитета не удается дать однозначного определения. Имеются свидетельства как активации этих цитокинов, так и подавления. Так, показано, что VDR облегчает экспрессию фактора транскрипции *GATA-3*, способствуя повышенной экспрессии IL-5 гена [46], увеличивает выработку IL-5 и IL-13 [130] и усиливает продукцию IgE [30, 46, 213]. Установлено, что IL-5

привлекает эозинофилы в сайт аллергического воспаления, которые секретируют там многочисленные факторы, вызывающие характерную симптоматику астмы [50]. Однако в экспериментальной модели астмы оказалось, что VD каким-то образом подавлял продукцию IL-5 и индуцированную им эозинофилию [194]. При том, что на подобной модели в другом исследовании VD повышал продукцию IL-4 и IL-13 [213].

В отношении влияния VD на IL-4 также еще недостаточно данных, которые пока противоречивы и трудно интерпретируемы [67, 168, 306]. Возможно, противоречия объясняются тем, что, как описано выше, комплекс VDR/RXR изменяет экспрессию очень большого числа генов, и транскрипция этих генов, усиленная или замедленная, может проявляться в плейотропных эффектах, некоторые из которых противоположно направлены. Например, опосредованное влияние VD/VDR на продукцию Th2-клетками IL-4 может оказываться противоположным на временных отрезках, когда преобладает или подавление витамином клеток Th1, или активация клеток Treg (см. разделы 4.3.1 и 4.3.3). Так, предполагается, что VDR, наряду с прямым угнетением транскрипции IFN $\gamma$ , IL-2, IL-10 и IL-12, опосредованно усиливает суммарную экспрессию Th2-цитокинов IL-4 и IL-10 за счет повышения поляризации Th0-клеток в IL-10-продуцирующие Treg-клетки [81, 164, 216].

Изучение продукции цитокинов клетками периферической крови человека показало, что в летний период, когда концентрации в крови VD – как 25-(OH)D3, так и 1,25-(OH)<sub>2</sub>D3 определялись достоверно выше, выработка IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-10, индуцированная *in vitro* липополисахаридами (TLR-индуцированная), была достоверно ниже по сравнению с зимним периодом [178, 179].

#### 4.5. Влияние на В-лимфоциты

Предполагается, что VD препятствует дифференциации и поляризации В-клеток, снижает продукцию ими иммуноглобулинов и облегчает их апоптоз. Механизмы этих эффектов пока не выяснены. По данным одного исследования [85], VD оказывает ингибирующее влияние на клетки-предшественники В-лимфоцитов (также как и на предшественники Т-клеток). Но большинство авторов придерживаются предположения, что VD оказывает не прямое влияние на В-клетки, а только опосредованное, через подавление Т-клеток и снижение секреции IL-2 и IFN $\gamma$ , угнетая этим активность В-клеток, их пролиферацию и выработку ими иммуноглобулинов IgM и IgE у человека и животных [75, 193, 228, 229, 262].

Суммируя данные, приведенные в разделе 4, можно представить их схематически (рис. 2) и заключить, что VD/VDR действуют на активность транскрипционных факторов у ДК и Т-клеток, изменяют их рецепторные и цитокиновые профили, препятствуют поляризации наивных Th0-лимфоцитов в Th1-клетки и, в меньшей степени, — в Th2-клетки, сдвигают баланс Th1/Th2 в сторону Th2-ответа, подавляют образование Th17-клеток и продукцию ими IL-17, активируют Treg-клетки. Перечисленные эффекты VD должны приводить к ослаблению различных иммунных реакций, в первую очередь Th1-зависимых. Однако, интегральное влияние VD/VDR на иммунитет, очевидно, является более сложным и его еще предстоит исследовать.

Так, если подавляющее влияние VD/VDR на Th1-клетки можно считать установленным, то в отношении Th2-ответа полной ясности нет. Имеются указания на то, что VD/VDR также ослабляют и Th2-ответ. Например, в первичной культуре мышинных CD4<sup>+</sup>T-клеток, VDR угнетал транскрипцию как IFN $\gamma$ , так и IL-4 — основных промоторов дифференцировки Th1- и Th2-клеток соответственно [306], а использование VD при лечении аллергического воспаления приводило к снижению уровней как IFN $\gamma$ , так и IL-4, IL-5, IL-13 [348]. Поэтому правильнее предполагать, что VD и VDR способны снижать как Th1-, так и Th2-ответы.

Если бы подавлялся в основном Th1-ответ и баланс Th1/Th2 однозначно сдвигался в сторону Th2-ответа, то VD усугублял бы течение Th2-опосредованных заболеваний, увеличивал бы риск развития астмы, аллергии, экземы. Есть экспериментальное исследование, в котором VD повышал аллерген-индуцированную пролиферацию Т-клеток [213]. Однако, в клинической практике VD не ухудшает течение указанных заболеваний, а, напротив, предупреждает развитие астмы и других atopических нарушений, связанных с активацией Th2-ответа, и оказывается эффективным в качестве вспомогательного лечебного средства (см. раздел 8). Более того, у мышей, лишенных VDR, вообще не удается вызвать экспериментальную астму [344].

#### 5. Уровень VD в крови и гиповитаминоз

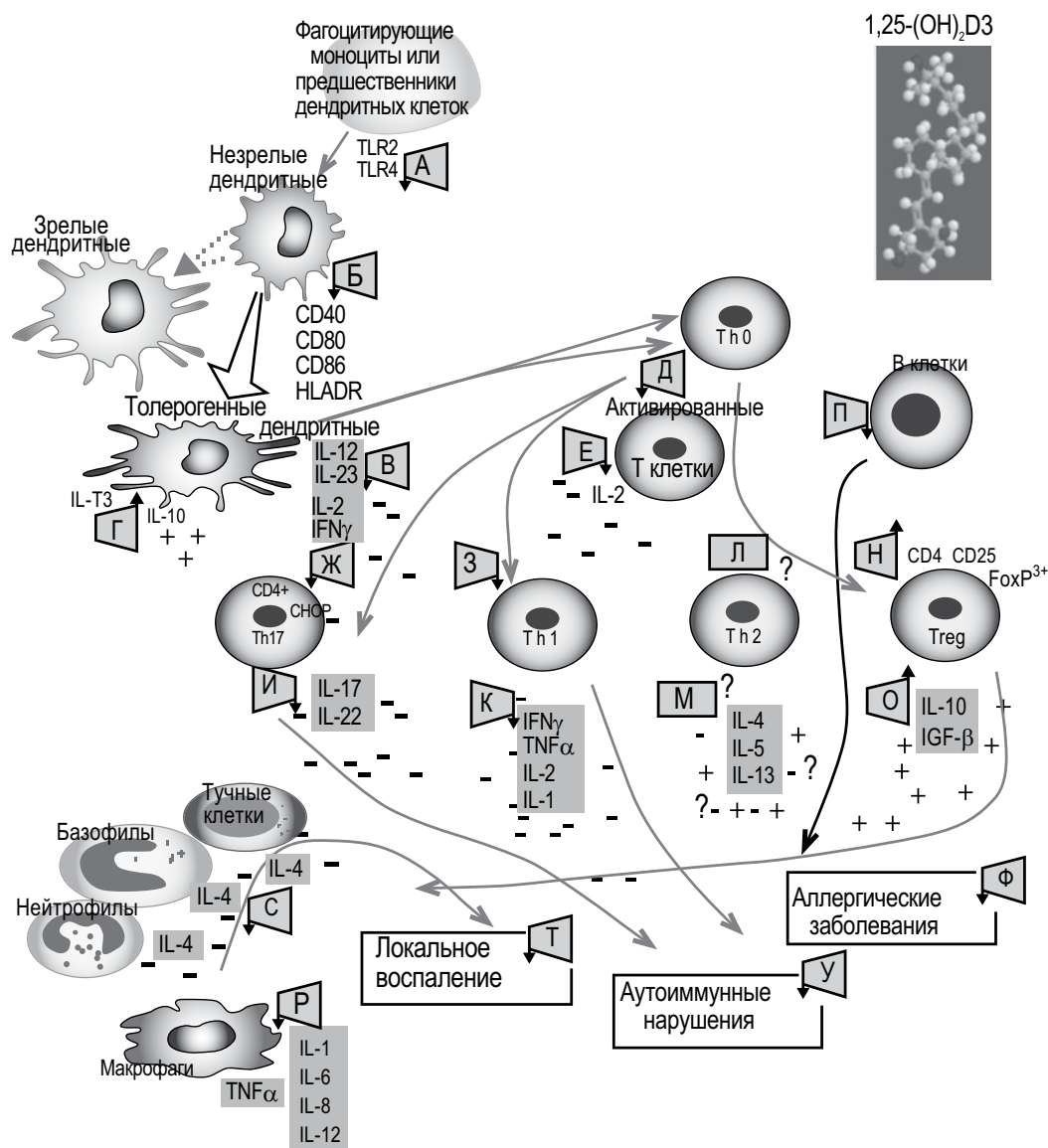
Для оценки содержания VD в организме наиболее часто используют определение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, где он соединен с VD-связывающим белком. Данный белок фенотипически отличается у разных индивидуумов, и эти отличия вносят вклад в неодинаковое содержание VD в их крови [118]. Вариативность VD-связывающего белка закладывается генетически и, как выясняется, определяет

подверженность индивидуума инфекциям дыхательных путей и различным аутоиммунным нарушениям [42, 118].

По оценкам Института Медицины национальной академии наук США (The Institute of Medicine of the National Academies) и официальным рекомендациям правительства США 2010 г. [274], уровни 25-гидроксивитамина D в крови ниже 30 нМ/л (или < 12 нг/мл) означают тяжелый дефицит VD, ведущий у детей к рахиту и размягчению костей; 30–50 нМ/л (12–20 нг/мл) отражают недостаточное потребление и риск дефицита VD; а 50–125 нМ/л (20–50 нг/мл) считаются адекватными для метаболизма костей и общего здоровья у взрослых, а уровни VD выше 150 нМ/л (> 50 нг/мл) могут быть уже неблагоприятными для здоровья. Указанные нормы неоправданно занижены, по мнению нескольких крупнейших американских экспертов по VD [128, 153, 155], которые называют достаточными уровни сывороточного VD около 40–60 (в идеале — 100 нг/мл), а токсичными — уровни выше 200–250 нг/мл, учитывая, что токсический эффект VD, проявляющийся гиперкальциемией, не наблюдается, пока уровень 25-гидроксивитамина D не достигает 375 нМ/л (150 нг/мл) [182].

Современных статистических данных по определению сывороточного VD у населения России не существует. Ввиду отсутствия таких обследований приходится пользоваться теми сведениями, которые получены за рубежом, и указывают на то, что распространенность гиповитаминоза D достигла масштабов пандемии [152, 154]: в самых разных странах мира около половины здоровых пожилых людей и взрослых среднего возраста имеют уровень VD ниже физиологической нормы. Так, гиповитаминоз D, протекающий чаще всего без видимых клинических проявлений, выявляется у значительной части населения, например, у 30–50% в США и у 60–80% в крупнейших странах Азии [202, 360]. По состоянию на 2006 г., в США уровень VD в крови определялся ниже среднего у 36% здоровых подростков и у 57% пациентов общей практики, и к 2010 году появились рекомендации специалистов — регулярно тестировать несовершеннолетних на предмет выявления гиповитаминоза VD [109]. Для сравнения, вся территория американских штатов, если не считать Аляску, расположена в широтах, более южных и солнечных, чем наш российский Краснодар.

Уровни VD в крови чернокожих людей оказываются ниже, чем у белых [51, 109], поскольку темный пигмент препятствует проникновению в кожу солнечного света [135].



**Рисунок 2. Эффекты витамина D на клетки иммунной системы и продукцию цитокинов**

**Примечание.** Стимулирующее влияние VD обозначено флажками со стрелками, направленными вверх. Подавляющее влияние – флажками со стрелкой вниз. Минусами и плюсами показаны ослабление или усиление продукции цитокинов. Буквами кириллицы на флажках обозначены следующие эффекты VD:

А, Б, В – ослабление экспрессии белков TLR, активации фагоцитирующих моноцитов и ДК, экспрессии коstimуляторных молекул и продукции цитокинов, участвующих в презентации антигена наивным Т-клеткам и их активации;

Г – усиление экспрессии молекул, способствующих дифференцировке Treg-клеток, и продукции противовоспалительного IL-10;

Д, Е – торможение хемокин-опосредованной миграции и хоминга в лимфатические узлы как наивных, так и эффекторных CD4<sup>+</sup>Т-клеток и макрофагов за счет блокирования образования лигандов Е селектина и непoддержания пролиферации Т-лимфоцитов за счет подавления продукции IL-2;

Ж, З – ослабление дифференцировки Th1- и Th17-клеток;

И, К – подавление продукции цитокинов IL-17, IL-21, IL-22, IL-1, IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ;

Л, М – возможны как снижение активации Th2-клеток и продукции ими цитокинов вследствие подавления их дифференцировки из Th0, так и, наоборот, повышение – за счет ослабления Th1-влияния;

Н, О – стимуляция дифференцировки Treg-клеток и их миграции в участки воспаления за счет хеморецепторов CCR5, CXCR3, CXCR6, а также продукции ими IL-10;

П – ослабление дифференцировки В-клеток в плазмoциты и продукции антител;

Р, С – торможение миграции макрофагов, снижение продукции ими цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, а также секреции IL-4 и факторов воспаления нейтрофилами, базофилами и тучными клетками;

Т, У, Ф – уменьшение локального воспаления, предотвращение аутоиммунных и аллергических процессов за счет предупреждения чрезмерной стимуляции иммунных реакций и снижения повреждающего действия клеточных и гуморальных факторов воспаления на собственные ткани.

Кроме дефицита солнечного света, причинами гиповитаминоза могут быть неполноценное питание с недостаточным потреблением пищи, содержащей провитамин D<sub>2</sub>, низкий уровень холестерина высокой плотности, ожирение и др. [93, 287, 337].

Имеется и еще одна важная причина гиповитаминоза D. Многие люди предрасположены к нему генетически, и из-за этого еще более чувствительны к недостатку солнечного света и непоступлению витамина D<sub>2</sub> с пищей [18, 337]. Так, обследование около 30 000 американцев европейского происхождения выявило связь относительного гиповитаминоза D с полиморфизмом одиночных нуклеотидов в четырех генах: гене DHCR7, участвующем в биосинтезе холестерина, генах CYP2R1 и CYP24A1, кодирующих белки, ответственные за гидроксилирование, и GC-кодирующем гене, который отвечает за VD-связывающий белок, необходимый для транспортировки VD [337]. Аналогичные данные были получены и при обследовании других этнических групп [103, 291].

#### **6. VD и Th1-опосредуемые аутоиммунные заболевания**

Многочисленные исследования позволяют предположить, что низкое содержание VD в организме ведет к повышению риска развития Th1-опосредуемых аутоиммунных заболеваний. В пользу такого предположения свидетельствуют следующие аргументы: 1) пониженные уровни VD у пациентов с аутоиммунными заболеваниями; 2) корреляция встречаемости таких заболеваний с полиморфизмом гена VDR; 3) положительный эффект от профилактического применения VD и 4) более высокая частота аутоиммунных нарушений, отмечаемая в регионах с низким уровнем естественного солнечного УФ излучения [66, 258].

О роли гиповитаминоза D в этиологии рассеянного склероза (РС) свидетельствуют следующие данные: VD препятствует развитию РС на животной модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (в отечественной литературе эту модель обозначают как экспериментальный аллергический энцефаломиелит), и такого эффекта VD не оказывает, если у животных нарушен ген IL-10 [305], что доказывает необходимость IL-10 для реализации эффекта.

У пациентов с рецидивирующим течением РС обнаруживается низкий уровень витамина VD в крови, а применение VD увеличивает продукцию IL-10 и число Treg-клеток, сдвигая баланс Th1/Th2 в сторону последнего [298-300]. Обнаружена связь РС с полиморфизмом гена VDR [316] — ассоциация заболеваемости РС с опреде-

ленными вариантами гена VDR, и установлено, что именно изменяющийся метаболизм VD при этих вариантах определяет развитие болезни [99].

При сопоставлении распространенности РС в различных географических зонах, обнаружена меньшая заболеваемость им в «солнечных» регионах [143]. Отмечено, что и облучения искусственными УФ-источниками оказывают благоприятный эффект при РС [259]. Препараты VD рекомендуются в качестве дополнительно средства в лечении РС [105]. Показано, что терапевтический эффект VD при РС связан с подавлением В-клеток, которые играют ключевую роль в патогенезе РС [96].

С гиповитаминозом D также ассоциируется псориаз [16, 240]. Показано, что VD усиливает экспрессию хемокинового рецептора, который связывает выделяемый кератиноцитами лиганд CCL27, направляющий в кожу Т-лимфоциты [290]. Кроме того, способствуя дифференциации Treg-клеток, VD оказывает иммуноподавляющее действие в участке воспаленной кожи [330]. При использовании УФ-облучений для лечения псориазического воспаления, кроме торможения продукции IFN $\gamma$  также происходит подавление продукции IL-23 и IL-17, но только у пациентов, реагирующих на УФ-излучение [169] (в классификации псориаза традиционно различают больных, реагирующих на УФ-терапию положительной динамикой симптомов, и не реагирующих).

Для ревматоидного артрита (РА) показано, что некоторые генотипы VDR ассоциированы с его возникновением [115, 259], а прием VD снижает заболеваемость РА [88]. В синовиальной жидкости больных РА обнаруживается повышенное содержание IL-17 [333], а VD оказывает ингибирующее влияние на клетки Th17 и продукцию ими IL-17 (см. раздел 4.3.2). Кроме того, РА обнаруживает сезонность и усугубление клинических симптомов в зимний период — при недостатке солнечного света [88].

В отношении заболеваемости инсулин-зависимым диабетом также выявлена связь с полиморфизмом гена VDR [134, 227, 264, 297]. Показано, что добавление VD в рацион питания грудных детей и детей раннего возраста приводит к снижению заболеваемости данной формой диабета [139].

Как при ревматоидном артрите, так и при инсулин-зависимом диабете назначение VD снижает выраженность аутоиммунных симптомов [83].

Из других аутоиммунных заболеваний связь с низким уровнем VD выявлена для системной красной волчанки [175], аутоиммунного тиреоидита — болезни Грейвса [126], язвенного колита — болезни Крона [64]. Для всех этих трех за-

болеваний показана связь с полиморфизмом гена VDR [29, 190, 294], а благоприятный эффект профилактического приема богатого витамином D2 рыбьего жира при язвенном колите давно известен [24, 310]. Правда, не ясно, является ли гиповитаминоз D причиной этого заболевания или же следствием нарушения всасывания VD через воспаленную слизистую оболочку.

Важная роль VD для физиологической защиты от аутоиммунных заболеваний доказывается и в экспериментах на животных. Так, мыши, у которых отсутствует VDR, обнаруживают повышенную чувствительность к экспериментально-индуцированным аутоиммунным заболеваниям [49]. А применение VD или его аналогов оказывает профилактическое или лечебное действие и у пациентов и у животных с модельными аутоиммунными нарушениями. Среди них инсулин-зависимый диабет [11, 12, 49, 196], РС и его модель – аутоиммунный энцефаломиелит [54, 60, 61, 73, 150, 231, 234, 302, 305], язвенный колит и воспалительные заболевания кишечника [61, 68, 111, 198, 242]. В перечисленных экспериментах выявлено, что позитивное влияние VD или его аналоги осуществляли за счет индукции толерогенных ДК, предотвращения Th1-клеточной инфильтрации, с одновременной пролиферацией Treg-клеток, повышенной транскрипции TGF- $\beta$  наравне с IL-4, а также снижением патологически повышенного соотношения Th1-/Th2-клеточных реакций.

Также эффективен VD в качестве профилактического средства против отторжения трансплантата (см. раздел 7.). Хотя в данном случае процесс отторжения не аутоиммунный, очевидно, что VD задействует сходные механизмы.

#### 7. VD и аллореактивный иммунный ответ

Показано, что VD и активируемые им Treg-клетки снижают частоту отторжения трансплантата у животных и пациентов с пересаженными органами – костным мозгом [10, 14, 21, 40, 129, 160, 161, 189, 222, 246, 248, 266, 308, 355, 357, 362], почками [21, 161, 246], печенью [40]. У таких пациентов отмечалось ослабление гистологических признаков отторжения трансплантата – инфильтрации макрофагами перитубулярных и интерстициальных пространств, экспрессии HLA-DR и др. [246]. У тех пациентов, у которых трансплантаты отторгались, уровни сывороточного VD оказывались ниже [40], что указывает на причинно-следственную связь между относительным дефицитом VD и отторжением трансплантата.

Было показано, что продление сроков выживаемости трансплантата, индуцированное VD, было связано с определенным аллелем (FokI T) в гене рецептора VDR [189]. После при-

менения VD отмечено повышение образования CD24<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток Treg [21], которые увеличивали толерантность организма-хозяина к пересаженным гемопоэтическим клеткам [129].

#### 8. VD и Th2-опосредуемые аллергические заболевания

Гиповитаминоз D обнаруживается как при бронхиальной астме, так и при различных внелегочных заболеваниях, связанных с повышенной активацией Th2-клеток, в частности при аллергическом рините, атопическом дерматите, пищевых аллергиях и крапивнице [102]. Показано, что применение VD снижает выраженность воспалительных симптомов при экземе, вызванной аллергенами [142] и контактной гиперчувствительности [125], а также и на животных моделях контактного и атопического дерматитов [250].

По данным национального эпидемиологического исследования в США, включившего 20 миллионов опрошенных, число обращений по поводу острых аллергических реакций (включая астму) в северо-восточных штатах оказывается достоверно выше, чем в южных [276]. Этот факт, наряду с другими, свидетельствует в пользу того, что солнце защищает иммунную систему от развития атопических нарушений.

Наибольшее количество работ по выяснению зависимости от VD Th2-опосредуемых реакций проводится в отношении бронхиальной астмы (БА). В США у 61% взрослых пациентов с БА выявлен дефицит VD, а уровень снижения VD в сыворотке крови обнаруживает корреляцию с нарушениями функции легких, со степенью снижением показателя объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ-1) [251], с выраженностью гиперчувствительности дыхательных путей и снижением терапевтической эффективности ингаляционных кортикостероидов [205].

Имеются данные о том, что низкий уровень VD в крови во время беременности предопределяет повышенную по сравнению со среднестатистической заболеваемость БА, аллергическим ринитом и экземой в младенчестве или детстве [57, 71, 92, 224, 239], и что высокие концентрации VD в крови матери коррелируют с низким риском инфекций дыхательных путей у детей [226]. В других работах, однако, авторы выявляли, что высокие показатели уровня VD в материнской крови во время беременности наоборот сочетаются с распространенностью астмы и атопической экземы [25, 113, 162, 185, 326]. И все же преобладает мнение, что беременным женщинам и младенцам необходимо употреблять пищу, богатую VD, или принимать препараты VD [58, 104, 200].

Дефицит VD обнаруживается более чем у трети детей с бронхиальной астмой или наличием этого заболевания в семейном анамнезе [31]. При том, что уровень сывороточного 25-(ОН)D3 (кальцидиола) существенно зависит от поступления VD в кровь после воздействия солнечных лучей или с пищей, в семьях с астмой обнаруживается зависимость этого уровня и от генетических особенностей [22, 287, 346]. Таким образом, гиповитаминоз VD вполне можно считать этиологическим фактором для развития астмы, зависящим также и от врожденной предрасположенности.

После получения эпидемиологических указаний на связь заболеваемости БА с уровнем VD, интенсивно изучается полиморфизм гена VDR [327] и генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе VD [295, 341]. Была выявлена умеренная, но статистически значимая корреляция определенных вариантов гена VDR с распространенностью астмы [99, 260, 263, 277, 345]. Выявлены также варианты генов, экспрессируемых у активированных NKT-клеток или CD8<sup>+</sup> лимфоцитов человека, которые ассоциированы с усугублением течения БА [99]. Было обнаружено различие в одном коротком фрагменте гена VDR у больных астмой при сопоставлении с их здоровыми братьями и сестрами [345]. Эти данные укрепляют предположение о важности VDR в предупреждении развития БА. Более того, генетический полиморфизм белка, связывающего VD в плазме, обнаружил связь не только с БА, а вообще с заболеваниями дыхательных путей [80].

Клинические работы почти однозначно свидетельствуют, что VD является фактором, защищающим от астмы. Показано, что уровни VD в сыворотке крови обратно коррелируют с заболеваемостью БА как у младенцев и детей [20, 51, 58, 78, 79, 92, 131, 144, 156, 307], так и у взрослых [197], положительно коррелируют с показателем ОФВ-1, сниженным при БА [20, 197], отрицательно коррелируют с процентом эозинофилов и общим содержанием IgE в крови детей с бронхиальной астмой [20, 41, 204], хотя в одной работе зависимость между уровнями VD с одной стороны и уровнями IgD и IgE с другой была охарактеризована как нелинейная [162].

Для профилактики БА в США рекомендовано назначать пищевые добавки, содержащие VD, в группах населения, у которых наиболее распространен гиповитаминоз VD — беременных, новорожденных, детей и представителей бедных этнических меньшинств [31, 92, 205].

Изучение механизмов влияния VD и VDR на БА проводится интенсивно, хотя не все полу-

ченные в этих работах данные легко интерпретировать.

Так, у длительно культивируемых Т-клеток, полученных из пуповинной крови, VD препятствовал продукции не только IFN $\gamma$ , но также IL-4 и IL-13, двух ключевых медиаторов астмы [256]. В другом исследовании VD, наоборот, повышал продукцию IL-4 и IL-13, но снижал продукцию IL-5 и тормозил приход эозинофилов в дыхательные пути, вовлеченные в аллергический ответ [213]. VD также влияет на продукцию IL-10 и TGF- $\beta$ , поскольку в бронхоальвеолярной жидкости уровни обоих цитокинов повышались [358], введение моноклональных антител против этих цитокинов отменяло тормозящее действие витамина [315], а у больных БА, резистентных к глюкокортикоидам, VD восстанавливал IL-10 секретирующую способность CD4<sup>+</sup>T-клеток [350]. Показано, что VD увеличивает синтез IL-10 дендритными клетками и Treg-клетками [283], и данные эффекты в сумме могут частично компенсировать понижение при астме экспрессии FoxP3, важного регулятора Treg-клеток и продукции ими IL-10. Имеется также одно исследование, в котором VD обнаруживал эффект другой направленности, — у новорожденных с более высоким уровнем VD наблюдались повышенный уровень IFN $\gamma$  и сниженное количество Treg-клеток [78].

В многочисленных экспериментальных исследованиях важная роль VD в развитии БА подтверждается, хотя выводы об этой роли иногда не вполне совпадают.

С одной стороны, у мышей, нокаутных по VDR, не удается вызвать экспериментальную астму, несмотря на повышенные у них уровни Th2-цитокинов и IgE [344].

С другой стороны, VD проявляет прямое антиастматическое действие. У мышей, сенсibilизированных овальбумином, обработка VD дендритных клеток вела к снижению продукции IL-3, IL-5, IL-13 и IFN $\gamma$ , к уменьшению количества эозинофилов в бронхоальвеолярной жидкости и к увеличению числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg-клеток в селезенке [349]. Подобное влияние VD также выявлялось и в других экспериментальных моделях астмы [315, 359].

Терапевтический антиастматический эффект VD связывают со снижением экспрессии (NO)-синтазы, фермента, образующего оксид азота [358], с подавлением синтеза матриксных металлопротеиназ MMP-9 и ADAM путем блокирования факторов их транскрипции [303], с подавлением PDGF-индуцированного фосфорилирования онкосупрессорного протеина ретинобластомы Rb, ингибирующего прежде-

временную клеточную пролиферацию, и с подавлением фосфорилирования серин/треонин-протеинкиназы Chk1, фермента, важного для регуляции клеточного цикла [32, 85, 90, 229, 283]. Два последних фермента участвуют в remodelировании клеточных структур в дыхательных путях [82], а такому remodelированию отводят важную негативную роль в патогенезе астмы [50]. Перечисленные эффекты VD в сумме приводят к торможению пролиферации клеток гладкой мускулатуры в стенках дыхательных путей и препятствуют их утолщению [82, 90]. В этих гладкомышечных клетках у человека VD также ингибирует секрецию RANTES [283], протеина из суперсемейства цитокинов IL-8, известного еще как хемокин CCL-5, аттрактанта, привлекающего в участок воспаления моноциты, эозинофилы и Т-клетки памяти.

#### 9. VD и хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ)

Накапливаются данные о том, что иммунные механизмы, контролируемые VD, играют важную роль в патогенезе хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). Так, в эпидемиологическом исследовании [286] была обнаружена достоверная отрицательная корреляция уровня сывороточного VD с распространенностью ХОЗЛ (хотя причинность такой связи еще не доказана [347]), а также с сопровождающим эти заболевания снижением ОФВ-1 и жизненной емкости легких [28, 106, 121, 186, 191, 192, 197]. Исследования населения Бельгии, Японии и китайской провинции Хан показали, что некоторые варианты VD-связывающего белка обуславливают повышенную заболеваемость ХОЗЛ [165, 166, 288], и что для ее снижения необходимо профилактическое применение VD у пожилых людей [166].

По-видимому, VD вообще является необходимым фактором для развития легких, формирования их правильной структуры и нормального функционирования. Действительно, у VDR-нокаутных или VD-дефицитных мышей выявляются уменьшение размеров легкого, изменение структуры легких, снижение функции легких, расширение динамического сопротивления дыхательных путей и снижение синтеза поверхностно-активных веществ бронхиальными и альвеолярными клетками [32, 362]. Удаление гена VD у мышей приводит к ускоренному развитию ХОЗЛ, к снижению функции легких, к увеличению миграции воспалительных клеток в легкие, к увеличению продукции провоспалительных медиаторов и к активации металлопротеиназ MMP-9 и MMP-12 [313]. Экспериментальные исследования подтверждают, что VD может пре-

пятствовать remodelированию дыхательных путей и оказывать терапевтическое действие в случае ХОБЛ, уменьшая воспаление, подавляя активацию металлопротеиназ и пролиферацию гладкомышечных клеток.

#### 10. VD и инфекционные заболевания

Данные о влиянии VD на инфекционные заболевания многочисленны, часто противоречивы и трудно интерпретируемы, и поэтому требуют тщательного рассмотрения в специальных обзорах. В рамках настоящей работы приведем лишь некоторые свидетельства как несомненно-го участия VD в собственно противоинфекционном иммунитете, так и отсутствия пока единого понимания механизмов, которые при этом задействованы.

Данные эпидемиологических исследований указывают на важную роль недостатка VD в организме не только при аллергических ринитах, но и при хронически ринитах и риносинуситах без аллергического компонента [6]. Со сниженным уровнем VD коррелируют присоединение инфекций и смертность от инфекций у больных с почечной недостаточностью в терминальной стадии [123], повышение заболеваемости неспецифическими инфекциями верхних дыхательных путей и снижение частоты респираторных инфекций при действии УФ облучений (как солнечных, так и от искусственных источников) или рыбьего жира [59]. Сниженные уровни сывороточного VD ассоциированы с более высокой частотой туберкулеза [211, 236, 319, 332, 333], а применение препаратов VD ускоряет разрешение туберкулезного воспаления и других пульмонарных инфекций [86] и снижает заболеваемость туберкулезом [210, 330].

Каким образом VD способствует установлению иммунного контроля над инфекциями, пока неясно [341]. Как известно, сдерживанию латентной туберкулезной инфекции и предотвращению развития активной формы туберкулеза способствует Th1-опосредуемое формирование гранулемы [3]. Однако, обнаруженные эффекты VD на клеточный иммунитет — подавление пролиферации и функциональной активности Th1-лимфоцитов, снижение продукции ими цитокинов и сдвиг иммунного ответа в Th2-сторону (см. разделы 4.3 и 4.4) — вроде бы не должны препятствовать развитию внутриклеточных возбудителей — микобактерий туберкулеза или лепры, грибов, протозойных организмов или паразитов. Наряду с этими эффектами, установлено, что VD препятствует индукции микобактериями матриксных протеиназ у легочных макрофагов [87] и предотвращает, таким образом, разрушение

этим ферментами естественной защитной выстилки легочной ткани. Кроме того, позитивное действие VD (и УФ-облучений) на микроорганизмы может быть связано с усилением продукции мощных эндогенных бактерицидных пептидов (см. раздел 4.1).

В собственных исследованиях мы изучали, имеются ли отличия в клеточном и гуморальном ответах на вирусные и бактериальные антигены нескольких вакцин, которые вводились детям сразу после оздоровительного курса УФ облучений кожи в субэритемных дозах. Оказалось, что курс таких облучений приводил к модуляции формирующегося инфекционного ответа, достоверно увеличивая в ранние сроки после вакцинации доли CD25<sup>+</sup> и HLADR<sup>+</sup> клеток, а также уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-10 в крови [303]. Найденные отличия, однако, не влияли на скорость и выраженность последующей продукции антител против кори и против дифтерийного анатоксина [3]. С одной стороны, обнаруживаемую иммуномодуляцию можно связывать с вероятным увеличением содержания VD в организме детей после УФ-облучений. С другой стороны, УФ-облучения действуют непосредственно и на другие регуляторные клетки и медиаторы [56, 140], и обосновывается мнение, что добавки VD в питание можно считать лишь суррогатом того позитивного влияния на иммунитет, которые производят солнечные облучения в правильной дозировке [141].

#### 11. VD и опухолевые заболевания

В последние годы накапливается все больше подтверждений тому, что VD может препятствовать развитию злокачественных опухолей. Исследования эти многочисленны и заслуживают отдельного подробного рассмотрения в специальном обзоре. В рамках настоящей статьи отметим лишь некоторые сведения о вероятной защитной роли VD.

Ряд эпидемиологических исследований связи между статусом VD в организме и опухолевыми заболеваниями показывают, что VD (или умеренные, но регулярные солнечные УФ облучения на протяжении жизни) достоверно снижает риск развития нескольких видов рака, включая рак молочной железы, простаты, толстого кишечника, яичников, неходжкинской лимфомы [45, 116, 331]. Выявлено, что низкие уровни сывороточного VD обратно коррелируют с заболеваемостью раком легких у некурящих [77]. Обнаружено, что риск меланомы связан с полиморфизмом гена, кодирующего белок, связывающий VD в плазме [252].

Имеются и работы, авторы которых оспаривают роль VD при развитии опухолей поджелу-

дочной железы, неходжкинской лимфомы, эндометрия, почек, желудка, пищевода [145], или рака молочной железы [184], хотя в последней работе собственные результаты авторов как раз указывают на достоверную обратную корреляцию уровня сывороточного VD и частоты рака молочной железы у женщин, получающих гормональную заместительную терапию.

Установлено, что большинство клеток самых разных органов и тканей обладают не только рецептором к VD, но также и главным ферментом, активирующим VD [155] — 1 $\alpha$ -гидроксилазой (см. раздел 3). Данный фермент обнаружен в опухолевых клетках простаты, толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы [110, 155, 285]. В экспериментах *in vitro* добавление VD в культуру опухолевых клеток способствовало их дифференцировке и апоптозу, замедляло их пролиферацию, подавляло ангиогенез [84, 110, 133, 155, 209]. Предполагается, что VD разблокирует нуклеарные сигналы, которые участвуют в контроле клеточного роста, дифференцировки, апоптоза и препятствуют злокачественному росту и ангиогенезу.

## Заключение

В течение долгого времени VD рассматривался как фактор, важный только для минерализации формирующихся костей у грудных детей и для поддержания структуры костей у пожилых людей. Однако многочисленные исследования последних 20 лет выявили и другие важнейшие эффекты VD на организм:

- тормозящее действие на аутоиммунные и аллергические реакции, повреждающие собственные ткани;
- стимуляцию продукции эндогенных антимикробных пептидов, осуществляющих эффективную защиту организма при широком спектре инфекционных заболеваний, включая такие, как туберкулез, вирусные инфекции, проказа и др.;
- подавление канцерогенеза в толстой кишке, предстательной железе, молочных железах и других органах.

В представленном обзоре рассмотрены в основном сведения об эффектах первой группы из этого списка и их механизмах, которые позволяют представить участие VD в предупреждении патологических иммунных реакций, приводящих к аутоиммунным и атопическим заболеваниям, среди которых инсулин-зависимый диабет, колит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др., а также ХОЗЛ, не причисляемые к аутоиммунным заболеваниям, и, на-



конец, тех иммунных реакций, которые препятствуют приживлению трансплантата.

Данные о влиянии VD на инфекционные заболевания и злокачественные опухоли весьма многочисленны и заслуживают тщательного рассмотрения в специальных обзорах. В рамках настоящей работы пришлось ограничиться указанием только небольшого числа сведений об инфекциях и опухолевых заболеваниях, в защите против которых VD принимает участие.

Эпидемиологические исследования показывают, что около половины населения разных стран и континентов страдает от гиповитаминоза D, но из-за отсутствия клинических симптомов и отсутствия интереса врачей большинство этих случаев остаются без должного внимания. Необходимо учитывать, что даже клинически не выраженный VD гиповитаминоз может способствовать развитию вышеуказанных иммунологических расстройств, повышению восприимчивости ко многим заболеваниям и опухолевому перерождению клеток различных органов и тканей.

Поскольку в географических условиях России из-за недостаточной инсоляции весьма вероятно высокая распространенность гиповитаминоза D, задачи по его выявлению, профилактике и лечению имеют чрезвычайное значение для здоровья нашего населения. Советское здравоохранение занималось этой важнейшей проблемой, и был накоплен большой отечественный опыт по ее решению, по крайней мере, в детском здравоохранении. Сегодня необходимо вновь востребовать этот опыт и, кроме того, задействовать новые современные возможности, знания и технологии. Нужно ставить эти цели перед нашим здравоохранением, создавать программы эпидемиологических, клинических, экспериментальных исследований, проводить скрининги содержания VD в крови детей и взрослых с целью выявления гиповитаминоза D, разрабатывать современную аппаратуру для оздоровительных УФ-облучений, тестировать новые, более совершенные препараты группы VD для перорального и кожного применения.

## Список литературы / References

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей // Педиатрия, 2008. Т. 87, № 4. С.124-130. [Korovina N.A. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Contemporary ideas about the physiological role of vitamin D in healthy and sick children. *Pediatria = Pediatrics*, 2008, Vol. 87, no. 4, pp. 124-130. (In Russ.)]
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Под ред. Кукеса В.Г., Стародубцева А.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 640 с. [Clinical pharmacology and pharmacotherapy. Eds. Kukes V.G., Starodubtseva A.K. Moscow: GEOTAR-Media, 2006, 640 p. (In Russ.)].
3. Снопов С.А. Формирование иммунного ответа на вирусные и бактериальные антигены после курса ультрафиолетовых облучений в субэритемных дозах // Журнал инфектологии, 2012. Т. IV, № 3. С. 58-66. [Snopov S.A. Development of immunity against viral and bacterial antigens after repeated exposures to suberythral doses of ultraviolet light. *Jurnal Infektologii = Journal of Infectology*, 2012, Vol. 4, no. 3, pp. 58-66. (In Russ.)]
4. Цывкина Е.А., Феденко Е.С., Пинегин Б.В. Сравнительная клинко-иммунологическая характеристика больных atopическим дерматитом и пиодермией на фоне персистирующей колонизации кожи S. Aureus // Российский аллергологический журнал, 2011. № 4, вып. 1. С. 416-418. [Tsivkina E.A., Fedenko E.S., Pinegin B.V. Comparative clinico-immunologic characterization of patients with atopic dermatitis and piodermia at the background of persistent skin colonization by S. Aureus. *Rossiiskii Allergologicheskii Jurnal = Russian Allergy Journal*, 2011, no. 4, issue 1, pp. 416-418. (In Russ.)]
5. Abuzeid W.M., Akbar N.A., Zacharek M.A. Vitamin D and Chronic Rhinitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no.1, pp. 13-17.
6. Actor J.K., Olsen M., Jagannath C., Hunter R.L. Relationship of survival, organism containment, and granuloma formation in acute murine tuberculosis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1999, Vol. 19, pp.1183-1193.
7. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, Vol. 4, no. 2, pp. 80-90.
8. Adamson A., Collins K., Laurence A., O'Shea J.J. The current STATUS of lymphocyte signalling: new roles for old players (STATs in lymphocyte signalling). *Curr. Opin. Immunol.*, 2009, Vol. 21, no. 2, pp. 161-166.
9. Adler H.S., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells in health and disease: friend and foe. *Eur. J. Dermatol.*, 2007, Vol. 17, no. 6, pp. 476-491.
10. Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2002, Vol. 3, no. 10, pp. 1458-1463.
11. Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligand enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, Vol. 98, pp. 258-261.
12. Adorini L., Penna G., Giarratana N., Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J. Cell. Biochem.*, 2003, Vol. 88, no. 2, pp. 227-233.

13. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell. Immunol.*, 2005, Vol. 233, no. 2, pp. 115-124.
14. Adorini L., Amuchastegui S., Daniel K.C. Prevention of chronic allograft rejection by vitamin D receptor agonists. *Immunol. Lett.*, 2005, Vol. 100, no. 1, pp. 34-41.
15. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2008, Vol. 4, pp. 404-412.
16. Adorini L., Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Exp. Pharmacol.*, 2009, Vol. 188, pp. 251-273.
17. Ahern P.P., Izcue A., Maloy K.J., Powrie E. The interleukin-23 in intestinal inflammation. *Immunol. Rev.*, 2008, Vol. 226, pp. 147-159.
18. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L., Gallicchio L., Jacobs E.J., Ascherio A., Helzlsouer K., Jacobs K.B., Li Q., Weinstein S.J., Purdue M., Virtamo J., Horst R., Wheeler W., Chanock S., Hunter D.J., Hayes R.B., Kraft P., Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, Vol. 19, no. 13, pp. 2739-2745.
19. Alroy I., Towers T.L., Freedman L.P. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by nuclear hormone receptor. *Mol. Cell. Biol.*, 1995, Vol. 15, pp. 5789-5799.
20. Alyasin S., Momen T., Kashef S., Alipour A., Amin R. The relationship between serum 25 hydroxyvitamin D levels and asthma in children. *Asthma Allergy Immunol. Res.*, 2011, Vol. 3, no. 4, pp. 251-265.
21. Ardalan M.R., Maljaei H., Shoja M.M., Piri A.R., Khosroshahi H.T., Noshad H., Argani H. Calcitriol started in the donor, expands the population of CD<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cells in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, 2007, Vol. 39, no. 4, pp. 951-953.
22. Arguelles L.M., Langman C.B., Ariza A.J., Ali F.N., Dilley K., Price H., Liu X., Zhang S., Hong X., Wang B., Xing H., Li Z., Liu X., Zhang W., Xu X., Wang X. Heritability and environmental factors affecting vitamin D status in rural Chinese adolescent twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, Vol. 94, no. 9, pp. 3273-3281.
23. Arnedo-Pena A., Garcia-Marcos L., Fernández-Espinar J.F., Bercedo-Sanz A., Aguinaga-Ontoso I., González-Díaz C., Carvajal-Urueña I., Busquet-Monge R., Suárez-Varela M.M., de Andoin N.G., Batlles-Garrido J., Blanco-Quirós A., Varela A.L., García-Hernández G. Sunny hours and variation in the prevalence of asthma in school children according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. *Int. J. Biometeorol.*, 2011, Vol. 55, no. 3, pp. 423-434.
24. Asian A., Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active colitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Am. J. Gastroenterol.*, 1992, Vol. 87, no. 4, pp. 432-437.
25. Bäck O., Blomquist H.K., Hernell O., Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm. Venereol.*, 2009, Vol. 89, no. 1, pp. 28-32.
26. Bacon C.M., McVicar D.W., Ortaldo J.R., Rees R.C., O'Shea J.J., Johnston J.A. Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of JAK2 and TYK2: differential use of Jun family tyrosine kinases by IL-2 and IL-12. *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 181, pp. 399-404.
27. Baeke F., Korf H., Overbergh L., Verstuyf A., Thorrez L., Van Lommel L., Waer M., Schuit F., Gysemans C., Mathieu C. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, pp. 132-142.
28. Balzarini L., Mancini C., Mouzaki P., Confortini M., Marvisi M. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease and other respiratory diseases. *Recent Prog. Med.*, 2011, Vol. 102, no. 9, pp. 359-366.
29. Ban Y., Taniyama M., Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with Graves' disease in the Japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, Vol. 85, pp. 4639-4643.
30. Barrat F.J., Cua D.J., Boonstra A., Richards D.F., Crain C., Savelkoul H.F., de Waal-Malefyt R., Coffman R.L., Hawrylowicz C.M., O'Garra A. *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, Vol. 195, no. 5, pp. 603-616.
31. Bener A., Ehlayel M.S., Tulic M.K., Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2012, Vol. 157, no. 2, pp. 168-175.
32. Berndt A., Savage H.S., Stearns T.M., Paigen B. Genetic analysis of lung function in inbred mice suggest vitamin D receptor as candidate gene. *Mol. Genet. Genomics*, 2011, Vol. 286, pp. 237-246.
33. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, Vol. 441, no. 7090, pp. 235-238.
34. Bettelli E., Korn T., Oukka M., Kuchroo V.K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*, 2008, Vol. 453, no. 7198, pp. 1051-1057.
35. Bhalla A.K., Amento E.P., Krane S.M. Differential effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on human lymphocytes monocyte-macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. *Cell Immunol.*, 1986, Vol. 98, no. 2, pp. 311-322.
36. Bhalla A.K., Amento E.P., Serog B., Glimcher L.H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T-cell activation. *J. Immunol.*, 1984, Vol. 133, no. 4, pp. 1748-1754.

37. Bikle D.D. Agents that affect bone mineral homeostasis: vitamin D. In: Basic and Clinical Pharmacology. Ed. Katzung B.G. McGraw-Hill, NY, USA, 2007, pp. 755-758.
38. Binkley N., Novotny R., Krueger D., Kawahara T., Daida Y.G., Lensmeyer G., Hollis B.W., Drezner M.K. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, Vol. 92, no. 6, pp. 2130-2135.
39. Biskobing D.M. COPD and osteoporosis. *Chest*, 2002, vol. 121, no. 2, pp. 609-620.
40. Bitetto D., Fabris C., Falletti E., Fornasiere E., Fumolo E., Fontanini E., Cussigh A., Occhino G., Baccarani U., Pirisi M., Toniutto P. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int.*, 2010, Vol. 30, no. 3, pp. 417-444.
41. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 2005, Vol. 128, no. 6, pp. 3792-3798.
42. Blanton D., Han Z., Bierschenk L., Linga-Reddy M.V., Wang H., Clare-Salzler M., Haller M., Schatz D., Myhr C., She J.X., Wasserfall C., Atkinson M. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2011, Vol. 60, no. 10, pp. 2566-2570.
43. Bluestone J.A. Is CTLA-4 a master switch for peripheral T cell tolerance? *J. Immunol.*, 1997, Vol. 158, no. 5, pp. 1989-1993.
44. Boks M.A., Kager-Groenland J.R., Haasjes M.S., Zwaginga J.J., van Ham S.M., ten Brinke A. IL-10-generated tolerogenic dendritic cells are optimal for functional regulatory T cell induction – a comparative study of human clinical-applicable DC. *Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 142, no. 3, pp. 332-342.
45. Bonilla C., Gilbert R., Kemp J.P., Timpson N.J., Evans D.M., Donovan J.L., Hamdy F.C., Neal D.E., Fraser W.D., Davey S.G., Lewis S.J., Lathrop M., Martin R.M. Using genetic proxies for lifecourse sun exposure to assess the causal relationship of sun exposure with circulating vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2013, Vol. 22, no. 4, pp. 597-606.
46. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O'Garra A. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 1, pp. 4974-4980.
47. Boss Y., Maghni K., Hudson T.J. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility and remodelling processes. *Physiol. Genomics*, 2007, Vol. 29, pp. 161-168.
48. Boss Y., Lemire M., Poon A.H., Daley D., He J.Q., Sandford A., White J.H., James A.L., Musk A.W., Palmer L.J., Raby B.A., Weiss S.T., Kozyrskyj A.L., Becker A., Hudson T.J., Laprise C. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res.*, 2009, Vol. 10, p. 98.
49. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.*, 2008, Vol. 29, no. 6, pp. 726-776.
50. Boushey H.A. Jr., Corry D.B., Fahy J.V. Asthma. In: Textbook of Respiratory Medicine. Eds. Murray J.F., Nadel J.A. Saunders, PA, USA, 2000, pp. 1256-1261.
51. Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A.L., Hollis B.W., Strunk R.C., Zeiger R.S., Weiss S.T., Litonjua A.A. Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 126, no. 1, pp. 52-58.e5.
52. Brennan A., Katz D.R., Nunn J.D., Brennan A., Katz D.R., Nunn J.D. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*, 1987, Vol. 61, no. 4, pp. 457-461.
53. Brøndum-Jacobsen P., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18 791 participants. *J. Thromb. Haemost.*, 2013, Vol. 11, no. 33, pp. 423-431.
54. Brown S.J. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann. Pharmacother.*, 2006, Vol. 40, no. 6, pp. 1158-1161.
55. Bruce D., Yu S., Ooi J.H., Cantorna M.T. Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D. *Int. Immunol.*, 2011, Vol. 23, pp. 519-526.
56. Byrne S.N. How much sunlight is enough? *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2014, Vol. 13, pp. 840-852.
57. Camargo C.A. Jr, Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A., Rich-Edwards J.W., Weiss S.T., Gold D.R., Kleinman K., Gillman M.W. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, Vol. 85, no. 3, pp. 788-795.
58. Camargo C.A. Jr, Ingham T., Wickens K., Thadhani R., Silvers K.M., Epton M.J., Town G.I., Pattemore P.K., Espinola J.A., Crane J.; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 1, pp. e180-e187.
59. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., Garland C.F., Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.*, 2006, Vol. 134, pp. 1129-1140.
60. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, Vol. 93, no. 15, pp. 7861-7864.

61. Cantorna M.T., Munsick C., Bemiss C., Mahon B.D. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J. Nutr.*, 2000, Vol. 130, no. 11, pp. 2648-2652.
62. Cantorna M.T., Mahon B.D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2004, Vol. 229, no. 11, pp. 1136-1142.
63. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, Vol. 80, Suppl. 6, pp. 1717S-1720S.
64. Cantorna M.T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, 2006, Vol. 92, pp. 60-64.
65. Cantorna M.T. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr. Rev.*, 2008, Vol. 66, pp. S135-S138.
66. Cantorna M.T., Yu S., Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol. Aspects Med.*, 2008, Vol. 29, pp. 369-375.
67. Cantorna M.T. Mechanism underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 2010, Vol. 63, pp. 286-289.
68. Cantorna M.T., Zhao J., Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc. Nutr. Soc.*, 2011, Vol. 14, pp. 1-5.
69. Cantorna S.J., Woodward W.D., Hayes C.E., DeLuca H.E. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a positive regulator for two anti-encephalitogenic cytokines TGF- $\beta$  and IL-4. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, pp. 5314-5319.
70. Carlberg C., Campbell M.J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 2013, Vol. 78, no. 2, pp. 127-136.
71. Carroll K.N., Gebratsadik T., Larkin E.K., Dupont W.D., Liu Z., Van Driest S., Hartert T.V. Relationship of maternal vitamin D level and infant respiratory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011, Vol. 205, no. 3, pp. 215.e1-215.e7.
72. Cella M., Facchetti F., Lanzavecchia A., Colonna M. Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent Th1 polarization. *Nat. Immunol.*, 2000, Vol. 1, no. 4, pp. 305-310.
73. Chang S.H., Chung Y., Dong C. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 50, pp. 38751-38755.
74. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., Liang Y., Pils M.C., Heinrich J.M., Jack R.S., Wunderlich F.T., Br nung J.C., Müller W., Rudensky A.Y. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity*, 2011, Vol. 34, no. 4, pp. 566-578.
75. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human cell differentiation. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 3, pp. 1634-1647.
76. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., Mangelsdorf D.J., Rissel D.W. Genetic evidence that human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, Vol. 101, no. 20, pp. 7711-7715.
77. Cheng T.Y., Neuhouser M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin A, and lung cancer mortality in the US population: a potential nutrient-nutrient interaction. *Cancer Causes Control*, 2012, Vol. 23, no. 9, pp. 1557-1565.
78. Chi A., Wildfire J., McLoughlin R., Wood R.A., Bloomberg G.R., Kattan M., Gergen P., Gold D.R., Witter F., Chen T., Holick M., Visness C., Gern J., O'Connor G.T. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth: the Urban Environment and Childhood Asthma study. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, Vol. 41, no. 6, pp. 842-850.
79. Chinellato I., Piazza M., Sandri M., Peroni D., Piacentini G., Boner A.L. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J. Pediatr.*, 2011, Vol. 158, no. 3, pp. 437-441.
80. Chishimba L., Thickett D.R., Stockley R.A., Wood A.M. The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*, 2010, Vol. 65, no. 5, pp. 456-462.
81. Cippitelli M., Santoni A. Vitamin D<sub>3</sub>: transcriptional modulator of the interferon- $\gamma$  gene. *Eur. J. Immunol.*, 1998, Vol. 28, no. 10, pp. 3017-3030.
82. Clifford R.L., Knox A.J. Vitamin D – a new treatment for airway remodelling in asthma? *Br. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 158, no. 6, pp. 1426-1428.
83. Colin E.M., Asmawidjaja P.S., van Hamburg J.P., Mus A.M., van Driel M., Hazes J.M., van Leeuwen J.P., Lubberts E. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 1, pp. 132-142.
84. Colston K.W., Chander S.K., Mackay A.G., Coombes R.C. Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 1992, Vol. 44, pp. 693-702.
85. Consolini R., Pala S., Legitimo A., Crimaldi G., Ferrari S., Ferrari S. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B cell progenitors. *Clin. Exp. Biol. Med.*, 2001, Vol. 126, no. 2, pp. 214-219.
86. Coussens A.K., Wilkinson R.J., Hanifa Y., Nikolayevskyy V., Elkington P.T., Islam K., Timms P.M., Venton T.R., Bothamley G.H., Packe G.E., Darmalingam M., Davidson R.N., Milburn H.J., Baker L.V., Barker R.D., Mein C.A., Bhaw-Rosun L., Nuamah R., Young D.B., Drobniowski F.A., Griffiths C.J., Martineau A.R. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 38, pp. 15449-15454.
87. Coussens A., Timms P.M., Boucher B.J., Venton T.R., Ashcroft A.T., Skolimowska K.H., Newton S.M., Wilkinson K.A., Davidson R.N., Griffiths C.J., Wilkinson R.J., Martineau A.R. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits

matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*, 2009, Vol. 127, no. 4, pp. 539-548.

88. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 84-87.

89. D'Ambrosio D., Cippitelli M., Cocciolo M.G., Mazzeo D., Di Lucia P., Lang R., Sinigaglia F., Panina-Bordignon P. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no. 1, pp. 252-262.

90. Damera G., Fogle H.W., Lim P., Goncharova E.A., Zhao H., Banerjee A., Tliba O., Krymskaya V.P., Panettieri R.A. Jr. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 158, no. 6, pp. 1429-1441.

91. DeBlaker-Hohe D.F., Yamauchi A., Yu C.R., Horvath-Arcidiacorno J.A., Bloom E.T. IL-12 synergizes with lymphokine-activated cytotoxicity and perforin and granzyme expression in fresh human NK cells. *Cell. Immunol.*, 1995, Vol. 165, no. 1, pp. 33-43.

92. Devereux G., Litonjua A.A., Turner S.W., Craig L.C., McNeill G., Martindale S., Helms P.J., Seaton A., Weiss S.T. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, Vol. 85, no. 3, pp. 853-859.

93. Devereux G., Macdonald H., Hawrylowicz C. Vitamin D and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care*, 2009, Vol. 179, pp. 739-740.

94. Dijk A., van, Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Avian defensins. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2008, Vol. 124, pp. 1-18.

95. Dilworth F.J., Chambon P. Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene*, 2001, Vol. 20, no. 24, pp. 3047-3054.

96. Disanto G., Morahan J.M., Barnett M.H., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012, Vol. 78, no. 11, pp. 823-832.

97. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 5, pp. 337-348.

98. Drocourt L., Ourlin J.C., Pascussi J.M., Maurel P., Vilarem M.J. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, no. 28, pp. 25125-25132.

99. Du R., Litonjua A.A., Tantisira K.G., Lasky-Su J., Sunyaev S.R., Klanderman B.J., Celed n J.C., Avila L., Soto-Quiros M.E., Weiss S.T. Genome-wide association study reveals class I MHC restricted T-cell-associated molecule gene (CRTAM) variants interact with vitamin D levels to affect asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 2, pp. 368-373.e5.

100. Duckers J.M., Evans B.A., Fraser W.D., Stone M.D., Bolton C.E., Shale D.J. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.*, 2011, Vol. 12, p. 101.

101. Eagar T.N., Tompkins S.M., Miller S.D. Helper T-cell subsets and control of the inflammatory response. In: Clinical Immunology. Eds. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Kotzin B.L., Schroeder J.R. Mosby, London, UK, 2001, pp. 16.1-16.12 (in Section 2, Chapter 16).

102. Ehlal M.S., Bener A., Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 43, no. 3, pp. 81-88.

103. Engelman C.D., Meyers K.J., Ziegler J.T., Taylor K.D., Palmer N.D., Haffner S.M., Fingerlin T.E., Wagenknecht L.E., Rotter J.I., Bowden D.W., Langefeld C.D., Norris J.M. Genome-wide association study of vitamin D concentrations in Hispanic Americans: the IRAS family study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010, Vol. 122, no. 4, pp. 186-192.

104. Erkkola M., Kaila M., Nwaru B.I., Kronberg-Kippil C., Ahonen S., Nevalainen J., Veijola R., Pekkanen J., Ilonen J., Simell O., Knip M., Virtanen S.M. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy*, 2009, vol. 39, no. 6, pp. 875-882.

105. Faridar A., Eskandari G., Sahraian M.A., Minagar A., Azimi A. Vitamin D and multiple sclerosis: a critical review and recommendations on treatment. *Acta Neurol. Belg.*, 2012, Vol. 112, no. 4, pp. 327-333.

106. Finklea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung diseases: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv. Nutr.*, 2011, Vol. 2, no. 3, pp. 244-253.

107. Forte L.R., Nickols G.A., Anast C.S. Renal adenylate cyclase and the interrelationship between parathyroid hormone and vitamin D in the regulation of urinary phosphate and adenosine cyclic 3',5'-monophosphate excretion. *J. Clin. Invest.*, 1976, Vol. 57, no. 3, pp. 559-568.

108. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E., Nascimento V.B., Kulak C.A., Boguszewski C.L., Borba V.Z. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos. Int.*, 2009, Vol. 20, no. 11, pp. 1881-1887.

109. Freishtat R.J., Iqbal S.F., Pillai D.K., Klein C.J., Ryan L.M., Benton A.S., Teach S.J. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J. Pediatr.*, 2010, Vol. 156, no. 6, pp. 948-952.

110. Friederich M., Dieseng D., Cordes T., Fisher D., Becker S., Chen T.C., Flanagan J.N., Tangpricha V., Gherson I., Holick M.F., Reichrath J. Analysis of 25-Hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in normal and malignant breast tissues. *Anticancer research*, 2006, Vol. 2, pp. 2615-2620.
111. Froicu M., Weaver V., Wynn T.A., McDowell M.A., Welsh J.E., Cantorna M.T. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental bowel diseases. *Mol. Endocrinol.*, 2003, Vol. 17, no. 12, pp. 2386-2392.
112. Fu S., Zhang N., Yopp A.C., Chen D., Mao M., Chen D., Zhang H., Ding Y., Bromberg J.S. 12 TGF- $\beta$  induces FoxP3<sup>+</sup> T regulatory cells from CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> precursors. *Am. J. Transplant.*, 2004, vol. 4, no. 10, pp. 1614-1627.
113. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., Javaid M.K., Jiang B., Martyn C.N., Godfrey K.M., Cooper C.; Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008, Vol. 62, no. 1, pp. 68-77.
114. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, no. 9, pp. 710-720.
115. Garcia-Lozano J.R., Gonzalez-Escribano M.F., Valenzuela A., Garcia A., Núñez-Roldán A. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunogenet.*, 2001, vol. 28, no. 1, pp. 89-93.
116. Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., Holick M.F. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health*, 2006, Vol. 96, no. 2, pp. 252-61.
117. Gately M.K., Warrier R.R., Honasoge S., Carvajal D.M., Faherty D.A., Connaughton S.E., Anderson T.D., Sarmiento U., Hubbard B.R., Murphy M. Administration of recombinant IL-12 to normal mice enhances cytolytic lymphocyte activity and induces production of IFN- $\gamma$  *in vivo*. *Int. Immunol.*, 1994, vol. 6, no. 1, pp. 157-167.
118. Gerber A.N., Sutherland E.R. Vitamin D, asthma: another dimension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 184, no. 12, pp. 1324-1325.
119. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Tato C.M., McGeachy M.J., Konkel J.E., Ramos H.L., Wei L., Davidson T.S., Bouladoux N., Grainger J.R., Chen Q., Kanno Y., Watford W.T., Sun H.W., Eberl G., Shevach E.M., Belkaid Y., Cua D.J., Chen W., O'Shea J.J. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- $\beta$  signalling. *Nature*, 2010, Vol. 467, no. 7318, pp. 967-971.
120. Giangreco A.A., Nonn L. The sum of many small changes: microRNAs are specifically and potentially globally altered by vitamin D(3) metabolites. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2013, Vol. 136, pp. 86-93.
121. Gilbert C.R., Arum S.M., Smith C.M. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can. Respir. J.*, 2009, Vol. 16, no. 3, pp. 75-80.
122. Glass C.K., Rosenfeld M.G. The regulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev.*, 2000, Vol. 14, pp. 121-141.
123. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N., Tamez H., Camargo C.A. Jr, Koeffler H.P., Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin. Infect. Diseases*, 2009, Vol. 48, pp. 418-424.
124. González Pardo V., Boland R., de Boland A.R. Vitamin D receptor levels and binding are reduced in aged rat intestinal subcellular fractions. *Biogerontology*, 2008, Vol. 9, pp. 109-118.
125. Gorman S., Judge M.A., Hart P.H. Gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells is enabled by IL-2. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, Vol. 130, no. 10, pp. 2368-2376.
126. Goswami R., Marwaha R.K., Gupta N., Tandon N., Sreenivas V., Tomar N., Ray D., Kanwar R., Agarwal R. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br. J. Nutr.*, 2009, Vol. 102, pp. 382-386.
127. Grant W.B. The roles of vitamin D, temperature and viral infections in seasonal risk of acquiring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care*, 2009, Vol. 179, pp. 1072-1073.
128. Grant W.B., Tangpricha V. Vitamin D: Its role in disease prevention. *Dermatoendocrinol.*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 81-83.
129. Gregori S., Bacchetta R., Hauben E., Battaglia M., Roncarolo M.G. Regulatory T cells: prospective for clinical application in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr. Opin. Hematol.*, 2005, Vol. 12, no. 6, pp. 451-456.
130. Griffin M.D., Lutz W.H., Phan V.A., Bachman L.A., McKean D.J., Kumar R. Potent inhibition of cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, vol. 270, no. 3, pp. 701-708.
131. Gupta A., Sjoukes A., Richards D., Banya W., Hawrylowicz C., Bush A., Saglani S. Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodelling in children with asthma. *Am. J. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 184, no. 12, pp. 1342-1349.
132. Gupta A., Dimeloe S., Richards D.F., Bush A., Saglani S., Hawrylowicz C.M. Vitamin D binding protein and asthma severity in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 6, pp. 1669-1671.
133. Guzey M., Kitada S., Reed J.C. Apoptosis induction by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 in prostate cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 2002, Vol. 1, pp. 667-677.
134. Györfy B., Vársárhelyi B., Krikovszky D., Madácsy L., Tordai A., Tulassay T., Szabó A. Gender specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, Vol. 147, no. 6, pp. 803-806.

135. Hanley D.A., Davison K.S. Vitamin D insufficiency in North America. *J. Nutr.*, 2005, vol. 135, no. 2, pp. 332-337.
136. Hansdottir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam. Horm.*, 2011, Vol. 86, pp. 217-237.
137. Harinarayan C.V., Joshi S.R. Vitamin D status in India – its implications and remedial measures. *J. Association of Physicians of India*, 2009, Vol. 5, pp. 40-48.
138. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin-17 producing CD4<sup>+</sup> helper type effector cells develop via a lineage distinct from the helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunobiol.*, 2005, Vol. 6, no. 11, pp. 1123-1132.
139. Harris S.S. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J. Nutr.*, 2005, Vol. 135, no. 2, pp. 323-325.
140. Hart P.H., Gorman S., Finlay-Jones J.J. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, pp. 584-596.
141. Hart P.H. Vitamin D supplementation, moderate sun exposure, and control of immune diseases. *Discov. Med.*, 2012, Vol. 13, no. 73, pp. 397-404.
142. Hartmann B., Riedel R., Jörss K., Loddenkemper C., Steinmeyer A., Zügel U., Babina M., Radbruch A., Worm M. Vitamin D receptor activation improves allergen-triggered eczema in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, Vol. 132, no. 2, pp. 330-336.
143. Hayes C.E., Cantorna M.T., DeLuca H.F. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1997, Vol. 216, no. 1, pp. 21-27.
144. Hayes C.E., Nashold F.E., Spach K.M., Pedersen L.B. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-Le-Grand)*, 2003, Vol. 49, no. 2, pp. 277-300.
145. Helzlsouer K.J., Gallicchio L. Shedding light on serum vitamin D concentrations and the risk of rarer cancers. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2013, Vol. 13, no. 1, pp. 65-69.
146. Herr C., Shaykhiyev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2007, Vol. 7, no. 9, pp. 1449-1461.
147. Herr C., Greulich T., Koczulla R., Meyer S., Zakharkina T., Branscheidt M., Eschmann R., Bals R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer. *Respir. Res.*, 2011, vol. 12, no. 1, p. 31.
148. Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G., Kilby M.D., Moss P.A., Chakraverty R. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 170, no. 11, pp. 5382-5390.
149. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol.*, 2012, Vol. 76, no. 3, pp. 315-325.
150. Ho S.L., Alappat L., Awad A.B. Vitamin D and multiple sclerosis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2012, Vol. 52, no. 11, pp. 980-987.
151. Hobaus J., Thiem U., Hummel D.M., Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2013, Vol. 13, no. 1, pp. 20-35.
152. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.*, 2006, Vol. 81, no. 3, pp. 353-373.
153. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann. Epidemiol.*, 2009, Vol. 19, pp. 73-78.
154. Holick M.F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol.*, 2012, Vol. 4, no. 2, pp. 183-190.
155. Holick M.F. Vitamin D, sunlight and cancer connection. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2013, vol. 13, pp. 70-82.
156. Hollams E.M., Hart P.H., Holt B.J., Serralha M., Parsons F., de Klerk N.H., Zhang G., Sly P.D., Holt P.G. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 6, pp. 1320-1327.
157. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, Vol. 299, no. 5609, pp. 1057-1061.
158. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, no. 1, pp. 20-25.
159. Hughes A.M., Lucas R.M., Ponsonby A.L., Chapman C., Coulthard A., Dear K., Dwyer T., Kilpatrick T.J., McMichael A.J., Pender M.P., Taylor B.V., Valery P., van der Mei I.A., Williams D. The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 327-333.
160. Hullett D.A., Laeseke P.F., Malin G., Nessel R., Sollinger H.W., Becker B.N. Prevention of chronic allograft nephropathy with vitamin D. *Transpl. Int.*, 2005, Vol. 18, no. 10, pp. 1175-1186.
161. Hullett D.A., Cantorna M.T., Redaelli C., Humpal-Winter J., Hayes C.E., Sollinger H.W., Deluca H.F. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*, 1998, Vol. 66, no. 7, pp. 824-828.
162. Hyppönen E., Sovio U., Wjst M., Patel S., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, no. 1037, pp. 84-95.

163. Ikeda U., Wakita D., Ohkuri T., Chamoto K., Kitamura H., Iwakura Y., Nishimura T.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of the Th17 cells. *Immunol. Lett.*, 2010, Vol. 134, no. 1, pp. 7-16.
164. Imazeki I., Matsuzaki J., Tsuji K., Nishimura T. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed. Res.*, 2006, Vol. 27, pp. 1-9.
165. Ito I., Nagai S., Hoshino Y., Muro S., Hirai T., Tsukino M., Mishima M.. Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest*, 2004, Vol. 125, no. 1, pp. 63-70.
166. Janssens W., Bouillon R., Claes B., Carremans C., Lehouck A., Buysschaert I., Coolen J., Mathieu C., Decramer M., Lambrechts D. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*, 2010, Vol. 65, no. 3, pp. 215-220.
167. Janssens W., Mathieu C., Boonen S., Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: vicious circle. *Vitam. Horm.*, 2011, Vol. 86, pp. 379-399.
168. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M., Walker L.S., Lammas D.A., Raza K., Sansom D.M.  $1,25$ -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, Vol. 183, no. 9, pp. 5458-5467.
169. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M., Gilleaudeau P., Krueger J.G., Lowes M.A. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, Vol. 130, no. 11, pp. 2654-2663.
170. Joshi S., Pantaleo L.C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama K., Yoshimura A., Steinman L., Christakos S., Youssef S.  $1,25$ -dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin 17A. *Mol. Cell. Biol.*, 2011, Vol. 31, no. 17, pp. 3653-3669.
171. Jonuleit H., Schmitt E. The regulatory T cell family: distinct subsets and their interactions. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, pp. 6323-6327.
172. Jørgensen N.R., Schwarz P., Holme I., Henriksen B.M., Petersen L.J., Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.*, 2007, Vol. 101, no. 1, pp. 177-185.
173. Joseph R.W., Bayraktar U.D., Te Kon Kim, St. John L.S., Popat U., Khalili J., Molldrem J.J., Wieder E.D., Komanduri K.V. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells. *Human Immunology*, 2012, Vol. 73, pp. 693-698.
174. Kadowaki N., Antonenko S., Lau J.Y., Liu Y.J. Natural interferon  $\alpha/\beta$ -producing cells link innate and adaptive immunity. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 219-226.
175. Kamen D., Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2008, Vol. 20, pp. 532-537.
176. Kennedy J., Rossi D.L., Zurawski S.M., Vega F. Jr., Kastelein R.A., Wagner J.L., Hannum C.H., Zlotnik A. Mouse IL-17: a cytokine preferentially expressed by alpha beta TCR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996, Vol. 16, no. 8, pp. 611-617.
177. Khoo A.-L., Chai L., Koenen H., Joosten I., Netea M., van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2012, Vol. 38, no. 2, pp. 122-135.
178. Khoo A.-L., Chai L.Y.A., Koenen H.J.P.M., Sweep F.C.G.J., Joosten I., Netea M.G., van der Ven A.J.A.M., Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clin. Exp. Immun.*, 2011, Vol. 164, pp. 72-79.
179. Khoo A.-L., Chai L.Y. A., Koenen H.J.P.M., Kullberg B.-J., Joosten I., van der Ven A.J.A.M., Netea M.G.  $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *J. Infect. Diseases*, 2011, Vol. 203, pp. 122-130.
180. Kogawa M., Findlay D.M., Anderson P.H., Ormsby R., Vincent C., Morris H.A., Atkins G.J. Osteoclastic metabolism of  $25(\text{OH})$ -vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology*, 2010, Vol. 151, no. 10, pp. 4613-4625.
181. Koren R., Liberman U.A., Maron L., Novogrodsky A., Ravid A.  $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 acts directly on human lymphocytes and interferes with the cellular response to interleukin-2. *Immunopharmacology*, 1989, Vol. 18, no. 3, pp. 187-194.
182. Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, pp. 66-67.
183. Kotzin B.L. Mechanism of autoimmunity. In: Clinical Immunology Principles and Practice. Eds. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Kotzin B.L., Schroeder J.R. Mosby, London, UK, 2001, pp. 58.1-58.12 (in Section 6, Chapter 58).
184. Kühn T., Kaaks R., Becker S., Eomoi P.P., Clavel-Chapelon F., Kvaskoff M., Dossus J.L., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Chang-Claude J., Lukanova A., Buijsse B., Boeing H., Trichopoulou A., Lagiou P., Bamia C., Masala G., Krogh V., Sacerdote C., Tumino R., Mattiello A., Buckland G., Sánchez M.J., Menéndez V., Chirlaque M.D., Barricarte A., Bueno-de-Mesquita H.B., van Duynhoven F.J., van Gils C.H., Bakker M.F., Weiderpass E., Skeie G., Brustad M., Andersson A., Sund M., Wareham N., Khaw K.T., Travis R.C., Schmidt J.A., Rinaldi S., Romieu I., Gallo V., Murphy N., Riboli E., Linseisen J. Plasma  $25(\text{OH})$ vitamin D and the risk of breast



cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): A nested case-control study. *Int J Cancer.*, 2013, Vol. 133, no. 7, pp. 1689-1700.

185. Kull I., Bergström A., Melén E., Lilja G., van Hage M., Pershagen G., Wickman M. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 118, no. 6, pp. 1299-1304.

186. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Connett J.E.; COPD Clinical Research Network. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 3, pp. 286-290.

187. Laurence A., Tato C.M., Davidson T.S., Kanno Y., Chen Z., Yao Z., Blank R.B., Meylan F., Siegel R., Hennighausen L., Shevach E.M., O'shea J.J. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity*, 2007, Vol. 26, no. 3, pp. 371-381.

188. Lauridsen A.L., Vetgergaard P., Hermann A.P., Brot C., Heickendorff L., Mosekilde L., Nexø E. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype Gc (vitamin binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif. Tissue Intern.*, 2005, Vol. 77, no. 1, pp. 15-22.

189. Lavin P.J., Laing M.E., O'Kelly P., Moloney F.J., Gopinathan D., Aradi A.A., Shields D.C., Murphy G.M., Conlon P.J. Improved renal allograft survival with vitamin D receptor polymorphism. *Ren. Fail.*, 2007, Vol. 29, no. 7, pp. 785-789.

190. Lee Y.H., Bae S.C., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol. Biol. Reports*, 2011, Vol. 38, pp. 3643-3651.

191. Lehouck A., Boonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*, 2001, Vol. 139, no. 3, pp. 648-657.

192. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C., Baeke F., Verhaegen J., Van Eldere J., Decallonne B., Bouillon R., Decramer M., Janssens W. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2012, Vol. 156, no. 2, pp. 105-114.

193. Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. 1- $\alpha$ , 25-hydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by human blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.*, 1984, Vol. 74, no. 2, pp. 657-661.

194. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J. Nutr.*, 1995, Vol. 125, no. 6 Suppl., pp. 1704S-1708S.

195. Lemire J.M. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Cell Biochem.*, 1992, vol. 49, no. 1, pp. 26-31.

196. Lemire J. 1,25-dihydroxyvitamin D3 a hormone with immunomodulatory properties. *Z. Rheumatol.*, 2000, Vol. 59, no. Suppl. 1, pp. 24-27.

197. Li F., Peng M., Jiang L., Sun Q., Zhang K., Lian F., Litonjua A.A., Gao J., Gao X. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration*, 2011, vol. 81, no. 6, pp. 469-475.

198. Lim W.C., Hanauer S.B., Li Y.C. Mechanism of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Natl Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, Vol. 2, pp. 308-318.

199. Litonjua A.A., Weiss S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 120, no. 5, pp. 1031-1035.

200. Litonjua A.A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 3, pp. 202-207.

201. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 4, pp. 2060-2063.

202. Looker A.C., Johnson C.L., Lacher D.A., Pfeiffer C.M., Schleicher R.L., Sempos C.T. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, 2011, no. 59, pp. 1-8.

203. Lyakh L.A., Sanford M., Chekol S., Young H.A., Roberts A.B. TGF- $\beta$  and vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83<sup>+</sup> dendritic cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 4, pp. 2061-2070.

204. Ma X.L., Zhen Y.F. Serum levels of 25-(OH)D(3) and total IgE in children with asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ka Za Zhi.*, 2011, Vol. 13, pp. 551-553.

205. Majak P., Olszowiec-Chlebna M., Smejda K., Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, vol. 127, no. 5, pp. 1294-1296.

206. Manavalan J.S., Rossi P.C., Vlad G., Piazza F., Yamilina A., Cortesini R., Mancini D., Suciu-Foca N. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl. Immunol.*, 2003, Vol. 11, no. 3-4, pp. 245-258.

207. Manel N., Unutmaz D., Littman D.R. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat. Immunology*, 2008, Vol. 9, no. 6, pp. 641-649.

208. Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Wahl S.M., Schoeb T.R. Weaver C.T. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 2006, Vol. 441, no. 7090, pp. 231-234.
209. Mantell D.J., Owens P.E., Bundred N.J., Mawer E.B., Canfield A.E.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Circ. Res.*, 2000, Vol. 87, pp. 214-220.
210. Martineau A.R., Honecker F.U., Wilkinson R.J., Griffiths C.J. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2007, Vol. 103, pp. 793-798.
211. Martineau A.R., Leandro A.C., Anderson S.T., Newton S.M., Wilkinson K.A., Nicol M.P., Pienaar S.M., Skolimowska K.H., Rocha M.A., Rolla V.C., Levin M., Davidson R.N., Bremner S.A., Griffiths C.J., Eley B.S., Bonecini-Almeida M.G., Wilkinson R.J. Association between Gc genotype and susceptibility to TB is dependent on vitamin D status. *Eur. Respir. J.*, 2010, Vol. 35, no. 5, pp. 1106-1112.
212. Massoud A.H., Guay J., Shalaby K.H., Bjur E., Ablona A., Chan D., Nouhi Y., McCusker C.T., Mourad M.W., Piccirillo C.A., Mazer B.D. Intravenous immunoglobulin attenuates airway inflammation through induction of forkhead box protein 3-positive regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 6, pp. 1656-1665.e3.
213. Matheu V., Bäck 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, vol. 112, no. 3, pp. 585-592.
214. Mathieu C., Van Etten E., Gysemans C., Decallonne B., Kato S., Laureys J., Depovere J., Valckx D. *In vitro* and *in vivo* analysis of the immune system of vitamin D receptor knockout mice. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, Vol. 16, no. 11, pp. 2057-2065.
215. Mathur A.N., Chang H.C., Zisoulis D.G., Stritesky G.L., Yu Q., O'Malley J.T., Kapur R., Levy D.E., Kansas G.S., Kaplan M.H. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17 secreting Th cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 8, pp. 4901-4907.
216. Matilainen J.M., Räsänen A., Gynther P., Väisänen S. The genes encoding cytokines IL-2, IL-12 and IL-12B are primary  $1\alpha,25$ (OH) $2D_3$  target genes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010, Vol. 121, pp. 142-145.
217. McGauchy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y., Tato C.M., Blumenschein W., McClanahan T., Cua D.J. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell mediated pathology. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 12, pp. 1390-1397.
218. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010, Vol. 121, no. 1-2, pp. 471-477.
219. McKenzie B.S., Kastelein R.A., Cua D.J. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.*, 2010, Vol. 27, no. 1, pp. 17-23.
220. Melamed M.L., Mihos E.D., Post W., Astor B. 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.*, 2006, Vol. 168, pp. 1629-1637.
221. Menzies B.E., Kenoyer A. Signal transduction and nuclear responses in Staphylococcus aureus-induced expression of human  $\beta$ -defensin 3 in skin keratinocytes. *Infect. Immunol.*, 2006, Vol. 74, no. 12, pp. 6847-6854.
222. Middleton P.G., Cullup H., Dickinson A.M., Norden J., Jackson G.H., Taylor P.R., Cavet J. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2002, Vol. 30, no. 4, pp. 223-228.
223. Michos E.D., Melamed M.L. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, Vol. 11, no. 1, pp. 7-12.
224. Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur. Respir. J.*, 2010, Vol. 35, no. 6, pp. 1228-1234.
225. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 9, pp. 685-698.
226. Morales E., Romieu I., Guerra S., Ballester F., Rebagliato M., Vioque J., Tard n A., Rodriguez Delhi C., Arranz L., Torrent M., Espada M., Basterrechea M., Sunyer J.; INMA Project. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*, 2012, Vol. 23, no. 1, pp. 64-71.
227. Motohashi Y., Yamada S., Yanagawa T., Maruyama T., Suzuki R., Niino M., Fukazawa T., Kasuga A., Hirose H., Matsubara K., Shimada A., Saruta T. Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, Vol. 88, no. 7, pp. 3137-3140.
228. Müller K., Bendtzen K. Inhibition of human T lymphocyte proliferation and cytokine production by  $1,25$ -dihydroxyvitamin D3. Differential effects on CD45RA<sup>+</sup> and CD45RO<sup>+</sup> cells. *Autoimmunity*, 1992, Vol. 14, no. 1, pp. 37-43.
229. Müller K., Bendtzen K.  $1,25$ -dihydroxyvitamin D3 as a natural regulator of human immune functions. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 1996, Vol. 1, no. 1, pp. 68-71.
230. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., Hern n M.A., Olek M.J., Willett W.C., Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, Vol. 62, pp. 60-65.
231. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006, Vol. 296, pp. 2832-2838.

232. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.*, 2005, Vol. 26, no. 5, pp. 662-687.
233. Namba K., Kitaichi N., Nishida T., Taylor A.W. Induction of regulatory T cells by the immunomodulatory cytokines,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and transforming growth factor- $\beta$ 2. *J. Leukocyt. Biol.*, 2002, Vol. 72, no. 5, pp. 946-952.
234. Nataf S., Garcion E., Darcy F., Chabannes D., Muller J.Y., Brachet P. 1,25 dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, Vol. 55, no. 8, pp. 904-914.
235. Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A., Pestonjamas V., Piraino J., Huttner K., Gallo R.L. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 2001, Vol. 414, no. 6862, pp. 454-457.
236. Nnoaham K.E., Clark A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, Vol. 37, pp. 113-119.
237. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 2006, Vol. 147, no. 12, pp. 5542-5548.
238. Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A., Pestonjamas V., Piraino J., Huttner K., Gallo R.L. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 2001, Vol. 414, no. 6862, pp. 454-457.
239. Nurmatov U., Devereux D., Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 3, pp. 724-733.
240. Okuro M., Morimoto S. Frontiers in vitamin D; basic research and clinical application: activated vitamin D in psoriasis. *Clin. Calcium.*, 2011, Vol. 21, no. 11, pp. 37-42.
241. Olds W.J., McKinley A.R., Moore M.R., Kimlin M.G. *In vitro* model of vitamin D3 (cholecalciferol) synthesis by UV radiation: dose-response relationships. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 2011, Vol. 93, no. 2, pp. 88-93.
242. Ooi J.H., Chen J., Cantorna J.M. Vitamin D regulation of immune functions in the gut. *Mol. Aspects Med.*, 2012, Vol. 33, no. 1, pp. 77-82.
243. O'Shea J.J., Frucht D.M., Duckett C.S. Cytokines and cytokine receptors. In: Clinical Immunology. Eds. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Kotzin B.L., Schroeder J.R. Mosby, London, UK, 2001, pp. 12.1-12.22 (in Section 1, Chapter 12).
244. Overbergh L., Decallonne B., Waer M., Rutgeerts O., Valckx D., Casteels K.M., Laureys J., Bouillon R., Mathieu C. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes*, 2000, Vol. 49, no. 8, pp. 1301-1307.
245. Overbergh L., Stoffels K., Waer M., Verstuyf A., Bouillon R., Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase in human monocytic THP-1 cells: mechanisms of interferon- $\gamma$ -mediated induction. *J. Endocrinol. Metab.*, 2006, Vol. 91, pp. 3566-3574.
246. Özdemir B.H., Özdemir A.A., Sezer S., Çollak T., Haberal M. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human leukocyte antigen-DR expression, macrophage infiltration, and graft survival in renal allografts. *Transplant. Proc.*, 2011, Vol. 43, no. 2, pp. 500-503.
247. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008, Vol. 28, no. 4, pp. 454-467.
248. Pakkala I., Taskinen E., Pakkala S., Räsänen-Sokolowski A. MC1288, a vitamin D analog, prevents acute graft-versus-host disease in rat bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2001, Vol. 27, no. 8, pp. 863-867.
249. Pappa H.M., Grand R.J., Gordon C.M. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2006, Vol. 12, pp. 1162-1174.
250. Park S.Y., Gupta D., Kim C.H., Dziarski R. Differential effects of peptidoglycan recognition proteins on experimental atopic and contact dermatitis mediated by Treg and Th17 cells. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 9, pp. e24961.
251. Paul G., Brehm J.M., Alcorn J.F., Holguin F., Aujla S.J., Celedón J.C. Vitamin D and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 2, pp. 124-132.
252. Peña-Chilet M., Ibarrola-Villava M., Martín-González M., Feito M., Gomez-Fernandez C., Planelles D., Carretero G., Lluch A., Nagore E., Ribas G. rs12512631 on the group specific complement (Vitamin D-Binding protein GC) implicated in melanoma susceptibility. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 3, pp. e59607.
253. Penna G., Roncari A., Amuchastegui S., Daniel K.C., Berti E., Colonna M., Adorini L. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 10, pp. 3490-3497.
254. Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S., Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 1, pp. 145-153.

255. Pedersen A.W., Holmström K., Jensen S.S., Fuchs D., Rasmussen S., Kvistborg P., Claesson M.H., Zocca M.B. Phenotypic and functional markers for  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-modified regulatory dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 157, no. 1, pp. 48-59.
256. Pichler J., Gerstmayr M., Szépfalusi Z., Urbanek R., Peterlik M., Willheim M.  $1\alpha,25$ (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood cells. *Pediatr. Res.*, 2002, Vol. 52, no. 1, pp. 12-18.
257. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D.J., Kienreich K., Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence. *Autoimmun. Rev.*, 2013, Vol. 12, no. 10, pp. 976-789.
258. Ponsonby A.L., McMichael A., van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insight from epidemiological research. *Toxicology*, 2002, Vol. 181-182, pp. 71-78.
259. Ponsonby A.L., Lucas R.M., van der Mei I.A. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases – multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. *Photochem. Photobiol.*, 2005, Vol. 81, no. 6, pp. 1267-1275.
260. Poon A.H., Laprise C., Lemire M., Montpetit A., Sinnett D., Schurr E., Hudson T.J. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 170, no. 9, pp. 967-973.
261. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.*, 2004, Vol. 29, no. 12, pp. 664-673.
262. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Leftos L.J., Manolagas S.C.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J. Immunol.*, 1986, Vol. 136, no. 8, pp. 2734-2740.
263. Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K., Lake S., Lange C., Wjst M., Weiss S.T. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, Vol. 170, no. 10, pp. 1057-1065.
264. Ramos-Lopez E., Jansen T., Ivaskevicius V., Kahles H., Klepzig C., Oldenburg J., Badenhoop K. Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, Vol. 1079, pp. 327-334.
265. Rachez C., Freedman L.P. Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene*, 2000, Vol. 246, no. 1-2, pp. 9-21.
266. Redaelli C.A., Wagner M., Günter-Duwe D., Tian Y.H., Stahel P.F., Mazzucchelli L., Schmid R.A., Schilling M.K.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int.*, 2002, Vol. 61, no. 1, pp. 288-296.
267. Reichel H., Koeffler H.P., Tobler A., Norman A.W.  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits  $\gamma$ -interferon synthesis in normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1987, Vol. 84, no. 10, pp. 3385-3389.
268. Rissoan M.C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal Malefyt R., Liu Y.J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science*, 1999, Vol. 283, no. 5405, pp. 1183-1186.
269. Rochel N., Wurtz J.M., Mitschler A., Klaholz B., Moras D. The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol. Cell*, 2000, Vol. 5, no. 1, pp. 173-179.
270. Roncarolo M.-G., Levings M.K. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, Vol. 12, no. 6, pp. 676-683.
271. Roncarolo M.-G., Levings M.K., Traversari C. Differentiation of T regulatory cells by immature dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 193, no. 2, pp. F5-F9.
272. Roncarolo M.-G., Battaglia M., Gregori S. The role of interleukin-10 in the control of autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2003, Vol. 20, no. 4, pp. 269-272.
273. Roncarolo M.G., Gregori S., Battaglia M., Bacchetta R., Fleischhauer K., Levings M.K. Interleukin-10 secreting type-1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol. Rev.*, 2006, Vol. 212, pp. 28-50.
274. Rosen C.J., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Jones G., Kovacs C.S., Manson J.E., Mayne S.T., Ross A.C., Shapses S.A., Taylor C.L. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, Vol. 97, no. 4, pp. 1146-1152.
275. Rothers J., Wright A.L., Stern D.A., Halonen M., Camargo C.A. Jr. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 128, no. 5, pp. 1093-1099.e1.
276. Rudders S.A., Espinola J.A., Camargo C.A. North-South differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010, Vol. 104, pp. 413-416.
277. Saadi A., Gao G., Li H., Wei C., Gong Y., Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphism and asthma in Chinese Han population. *BMC Med. Genet.*, 2009, Vol. 10, p. 71.
278. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., Ploder M., Tamandl D., Friedl J., Zügel U., Steinmeyer A., Pollak A., Roth E., Boltz-Nitulescu G., Spittler A. Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, no. 2, pp. 361-370.

279. Saggese G., Federico G., Balestri M., Toniolo A. Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J. Endocrinol. Invest.*, 1989, Vol. 12, no. 5, pp. 329-335.
280. Saiman L., Tabibi S., Starner T.D., San Gabriel P., Winokur P.L., Jia H.P., McCray P.B. Jr, Tack B.F. Cathelicidin peptides multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, Vol. 45, pp. 2838-2844.
281. Sakaki T, Kagawa N, Yamamoto K, Inouye K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes p450. *Front. Biosci.*, 2005, Vol. 10, pp. 119-134.
282. Samoilova E.B., Horton J.L., Chen Y. Acceleration of experimental encephalomyelitis in interleukin-10-deficient mice: roles of interleukin-10 in disease progression and recovery. *Cell. Immunol.*, 1998, Vol. 188, no. 1, 118-124.
283. Sandhu M.S., Casale T.B. The role of vitamin D in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010, Vol. 105, no. 3, pp. 191-199.
284. Schöttker B., Haug U., Schomburg L., Köhrle J., Perna L., Müller H., Holleczer B., Brenner H. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2013, Vol. 7, no. 4, pp. 782-793.
285. Schwartz G.G., Eads D., Rao A., Cramer S.D., Willingham M.C., Chen T.C., Jamieson D.P., Wang L., Burnstein K.L., Holick M.F., Koumenis C. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1  $\alpha$ -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis*, 2004, Vol. 25, no. 6, pp. 1015-1026.
286. Shaheen S.O., Jameson K.A., Robinson S.M., Boucher B.J., Syddall H.E., Sayer A.A., Cooper C., Holloway J.W., Dennison E.M. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax*, 2011, Vol. 66, no. 8, pp. 692-698.
287. Shea M.K., Benjamin E.J., Dupuis J., Massaro J.M., Jacques P.F., D'Agostino R.B. Sr., Ordovas J.M., O'Donnell C.J., Dawson-Hughes B., Vasan R.S., Booth S.L. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2009, Vol. 63, no. 4, pp. 458-464.
288. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J., Yao S.P., Yu B.Q., Wang H.W., Lu F.Z. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.*, 2010, Vol. 38, no. 3, pp. 1093-1098.
289. Shinkyo R., Sakaki T., Kamakura M., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, Vol. 324, no. 1, pp. 451-457.
290. Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F., Alt C., Habtezion F., Soler D., Butcher E.C. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 3, pp. 285-293.
291. Signorello L.B., Shi J., Cai Q., Zheng W., Williams S.M., Long J., Cohen S.S., Li G., Hollis B.W., Smith J.R., Blot W.J. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D levels among African Americans. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 12, p. e28623.
292. Silva D.R., Coelho A.C., Dumke A., Valentini J.D., de Nunes J.N., Stefani C.L., da Silva Mendes L.F., Knorst M.M. Osteoporosis and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study. *Respir. Care*, 2011, Vol. 56, no. 7, pp. 961-968.
293. Silvagno F., De Vivo E., Attanasio A., Gallo V., Mazzucco G., Pescarmona G. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 1, p. e8670.
294. Simmons J.D., Mullighan C., Welsh K.I., Jewell D.P. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut*, 2000, Vol. 47, no. 2, pp. 211-214.
295. Simon K.C., Munger K.L., Yang X., Ascherio A. Polymorphism in vitamin D metabolism related genes and risk of multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2010, Vol. 16, no. 2, pp. 133-138.
296. Skaaby T., Husemoen L.L., Pisinger C., Jrgensen T., Thuesen B.H., Fenger M., Linneberg A. Vitamin D status and cause-specific mortality: a general population study. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 12, p. e52423.
297. Skrabic V., Zemunik T., Situm M., Terzic J. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to Type 1 diabetes in the Dalmatian population. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2003, Vol. 59, no. 1, pp. 31-35.
298. Smolders J., Menheere P., Kessels A., Damoiseaux J., Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2008, Vol. 14, no. 9, pp. 1220-1224.
299. Smolders J., Peelen E., Thewissen M., Menheere P., Tervaert J.W., Hupperts R., Damoiseaux J. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 2009, Vol. 8, no. 7, pp. 621-626.
300. Smolders J., Thewissen M., Peelen E., Menheere P., Tervaert J.W., Damoiseaux J., Hupperts R. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 2009, Vol. 4, no. 8, p. e663.
301. Smolders J., Damoiseaux J., Menheere P., Tervaert J.W., Hupperts R. Association study on two vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D metabolites in multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, Vol. 1173, pp. 515-520.

302. Smolders J., Menheere P., Thewissen M., Peelen E., Tervaert J.W., Hupperts R., Damoiseaux J. Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D, but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2010, Vol. 121, no. 1-2, pp. 243-246.
303. Snopov S.A., Kharit S.M., Norval M., Ivanova V.V. Circulating leukocyte and cytokine responses to measles and poliovirus vaccination in children after ultraviolet radiation exposures. *Arch. Virol.*, 2005, vol. 50, no. 9, pp. 1729-1743.
304. Song Y., Qi H., Wu C. Effect of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology*, 2007, Vol. 12, no. 4, pp. 486-494.
305. Spach K.M., Nashold F.E., Dittel B.N., Hayes C.E. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 9, pp. 6030-6037.
306. Staeva-Vieira T.P., Freedman L.P. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IFN $\gamma$  and IL-4 levels during *in vitro* polarization of primary murine CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, pp. 1181-1189.
307. Staple L.E., Teach S.J. Evidence for the role of inadequate vitamin D in asthma severity among children. *J. Investig. Med.*, 2011, Vol. 59, no. 7, pp. 1086-1088.
308. Stein E.M., Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos. Int.*, 2011, Vol. 22, no. 7, pp. 2107-2118.
309. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision of the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell mediated tissue damage. *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, no. 2, pp. 139-145.
310. Stenson W.F., Cort D., Rodgers J., Burakoff R., DeSchryver-Kecsckemeti K., Gramlich T.L., Beeken W. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann. Intern. Med.*, 1992, Vol. 116, no. 8, pp. 609-614.
311. Stockinger B., Veldhoen M., Martin B. Th17 T cells: linking innate and adoptive immunity. *Semin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 353-361.
312. Stoffels K., Overbergh L., Giulietti A., Verlinden L., Bouillon R., Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in human monocytes. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, Vol. 21, no. 1, pp. 37-47.
313. Sundar I.K., Hwang J.W., Wu S., Sun J., Rahman I. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased metalloproteinases and lymphoid aggregates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, Vol. 406, no. 1, pp. 127-133.
314. Székely J.I., Pataki Á. Effects of Vitamin D on Immune Disorders With Special Regard to Asthma, COPD and Autoimmune Diseases. *Expert. Rev. Resp. Med.*, 2012, Vol. 6, no. 6, pp. 683-704.
315. Taher Y.A., van Esch B.C., Hofman G.A., Henricks P.A., Oosterhout A.J. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF $\beta$ . *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 8, pp. 5211-5221.
316. Tajouri, L., Ovcarić, M., Curtain, R., Johnson M.P., Griffiths L.R., Csurhes P., Pender M.P., Lea R.A. Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population. *J. Neurogenet.*, 2005, Vol. 19, pp. 25-38.
317. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., Mak T.W., Sakaguchi S. Immunological self-tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 303-310.
318. Takeuchi A., Reddy G.S., Kobayashi T. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-mediated effects. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, no. 1, pp. 209-218.
319. Takeyama K., Kitanaka S., Sato T., Kobori M., Yanagisawa J., Kato S. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*, 1997, Vol. 277, no. 5333, pp. 1827-1830.
320. Tang J., Zhou R., Luger D., Zhu W., Silver P.B., Grajewski R.S., Su S.B., Chan C.C., Adorini L., Caspi R.R. Calcitriol suppresses autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 192, no. 8, pp. 4624-4632.
321. Thacher T.D., Clarke B.L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin. Proc.*, 2001, Vol. 86, no. 1, pp. 50-60.
322. Teichert A., Arnold L.A., Otieno S., Oda Y., Augustinaite I., Geistlinger T.R., Kriwacki R.W., Guy R.K., Bikle D.D. Quantification of the vitamin D receptor-coregulator interaction. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 7, pp. 1454-1461.
323. Thornton A.M., Shevach E.M. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation *in vitro* by inhibiting interleukin-2 production. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 188, no. 2, pp. 287-290.
324. Trinchieri G. Immunobiology of interleukin-12. *Immunol. Res.*, 1998, Vol. 17, pp. 269-278.
325. Topilski I., Flaishon L., Naveh Y., Harmelin A., Levo Y., Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on Th2 cell *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.*, 2004, Vol. 34, no. 4, pp. 1068-1074.
326. Torres-Borrego J., Moreno-Solis G., Molina-Terán A.B. Diet for prevention of asthma and allergies in early childhood: Much ado about nothing? *Allergol. Immunopathol.*, 2012, Vol. 40, no. 4, pp. 244-252.
327. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 2004, Vol. 338, no. 2, pp. 143-156.

328. Urry Z., Xystrakis E., Richards D.F., McDonald J., Sattar Z., Cousins D.J., Corrigan C.J., Hickman E., Brown Z., Hawrylowicz C.M. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory functions. *J. Clin. Invest.*, 2009, Vol. 119, no. 2, pp. 387–398.
329. Ustianowski A., Shaffer R., Collin S., Wilkinson R.J., Davidson R.N. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J. Infect.*, 2005, Vol. 50, pp. 432–437.
330. van der Aar A.M., Sibiryak D.S., Bakdash G., van Capel T.M., van der Kleij H.P., Opstelten D.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L., de Jong E.C. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 6, pp. 1532–1540.
331. van der Rhee H., Coebergh J.W., de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur. J. Cancer*, 2013, Vol. 49, no. 6, pp. 1422–1436.
332. van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2005, Vol. 97, no. 1–2, pp. 93–101.
333. van Hamburg J.P., Asmawidjaja P.S., Davelaar N., Mus A.M., Cornelissen F., van Leeuwen J.P., Hazes J.M., Dolhain R.J., Bakx P.A., Colin E.M., Lubberts E. TNF blockade requires 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> to control human Th17-mediated synovial inflammation. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, Vol. 71, no. 4, pp. 606–612.
334. Vollmert C., Illig T., Altmüller J., Klugbauer S., Loesgen S., Dumitrescu L., Wjst M. Single nucleotide polymorphism screening and association – exclusion of integrin  $\beta$ 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, Vol. 34, no. 12, pp. 1841–1850.
335. Wang K.S., Frank D.A., Ritz J. Interleukin-2 enhances the response of natural killer cells to interleukin-12 through up-regulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. *Blood*, 2000, Vol. 95, no. 10, pp. 3183–3190.
336. Wang L., Saito K., Toda M., Hori T., Torii M., Ma N., Katayama N., Shiku H., Kuribayashi K., Kato T. UV irradiation after immunization induces type 1 regulatory T cells that suppress Th2-type immune responses via secretion of IL-10. *Immunobiology*, 2010, Vol. 215, no. 2, pp. 124–132.
337. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B., Berry D., Kiel D.P., Streeten E.A., Ohlsson C., Koller D.L., Peltonen L., Cooper J.D., O'Reilly P.F., Houston D.K., Glazer N.L., Vandenput L., Peacock M., Shi J., Rivadeneira F., McCarthy M.I., Anneli P., de Boer I.H., Mangino M., Kato B., Smyth D.J., Booth S.L., Jacques P.F., Burke G.L., Goodarzi M., Cheung C.L., Wolf M., Rice K., Goltzman D., Hidioglou N., Ladouceur M., Wareham N.J., Hocking L.J., Hart D., Arden N.K., Cooper C., Malik S., Fraser W.D., Hartikainen A.L., Zhai G., Macdonald H.M., Forouhi N.G., Loos R.J., Reid D.M., Hakim A., Dennison E., Liu Y., Power C., Stevens H.E., Jaana L., Vasan R.S., Soranzo N., Bojunga J., Psaty B.M., Lorentzon M., Foroud T., Harris T.B., Hofman A., Jansson J.O., Cauley J.A., Uitterlinden A.G., Gibson Q., Järvelin M.R., Karasik D., Siscovick D.S., Econs M.J., Kritchevsky S.B., Florez J.C., Todd J.A., Dupuis J., Hyppönen E., Spector T.D. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, 2010, Vol. 376, no. 9736, pp. 180–188.
338. Wang T.T., Nestel F.P., Bordeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J., Tavera-Mendoza L., Lin R., Hanrahan J.W., Mader S., White J.H. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 5, pp. 2909–2912.
339. Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorium A., Lallemant B., Zhang R., Mader S., White J.H. Large scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol. Endocrinol.*, 2005, Vol. 19, pp. 2685–2695.
340. Wejse C., Gomes V.F., Rabna P., Gustafson P., Aaby P., Lisse I.M., Andersen P.L., Glerup H., Sodemann M. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 179, pp. 843–850.
341. White J.H. Vitamin D signalling, infectious diseases and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.*, 2008, Vol. 76, no. 9, pp. 3837–3843.
342. Wilkinson R.J., Llewelyn M., Toossi Z., Patel P., Pasvol G., Lalvani A., Wright D., Latif M., Davidson R.N. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*, 2000, Vol. 355, no. 9204, pp. 618–621.
343. Williams B., Williams A.J., Anderson S.T. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008, Vol. 27, pp. 941–942.
344. Wittke A., Weaver V., Mahon B.D., August A., Cantorna M.T. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 5, pp. 3432–3436.
345. Wjst M. Variants in the vitamin D receptor gene and asthma. *BMC Genet.*, 2005, Vol. 6, p. 2.
346. Wjst M., Altmüller J., Faus-Kessler T., Braig C., Bahnweg M., Andr E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir. Res.*, 2006, vol. 7, no. 1, p. 60.
347. Wright R.J. Make no bones about it: increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. *Chest*, 2005, Vol. 128, no. 6, pp. 3781–3783.
348. Wuest T.Y., Willette-Brown J., Durum S.K., Hurwitz A.A. The influence of IL-2 family cytokines on activation and function of naturally occurring regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol.* 2008, Vol. 84, no. 4, pp. 973–980.

349. Xia J.B., Wang C.Z., Ma J.X., An X.J. Immunoregulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D(3)-treated dendritic cells in allergic airway inflammation. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2009, vol. 89, no. 8, pp. 514-518.
350. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F., Adikibi T., Pridgeon C., Dallman M., Loke T.K., Robinson D.S., Barrat F.J., O'Garra A., Lavender P., Lee T.H., Corrigan C., Hawrylowicz C.M. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid asthma patients. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, no. 1, pp. 146-155.
351. Yamshchikov A.V., Desai N.S., Dlumberg H.M., Zuegler T.R., Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.*, 2009, Vol. 15, no. 5, pp. 438-449.
352. Yates J., Rovis F., Mitchell P., Afzali B., Tsang J., Garin M., Lechler R.I., Lombardi G., Garden O.A. The maintenance of human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cell functions: IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15 preserve optimal suppressive potency *in vitro*. *Int. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 785-799.
353. 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, Vol. 6, no. 6, pp. 403-410.
354. Yu S., Zhao J., Cantorna M.T. Invariant NKT cell defects in vitamin D receptor knockout mice prevents experimental lung inflammation. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 9, pp. 4907-4912.
355. Zhang A.B., Zheng S.S., Jia C.K., Wang Y. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on preventing allograft from acute rejection following rat orthotopic liver transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 2003, Vol. 9, no. 5, pp. 1067-1071.
356. Zhang D.H., Yang L., Ray A. Differential responsiveness of the IL-5 and IL-4 genes to transcription factor GATA-3. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 161, no. 8, pp. 3817-3821.
357. Zhang L., Yu W., He T., Yu J., Caffrey R.E., Dalmasso E.A., Fu S., Pham T., Mei J., Ho J.J., Zhang W., Lopez P., Ho D.D. Contribution of human  $\alpha$ -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science*, 2002, Vol. 298, no. 5595, pp. 995-1000.
358. Zhang Q.L., Zhou X.J., Hong J.G. Effect of vitamin D supplementation in early life on the expression of interleukin-10 and intercellular adhesion molecule-1 in rat asthma model. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2009, Vol. 47, no. 10, pp. 735-739.
359. Zhou Y., Zhou X., Wang X. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevented allergic asthma in a rat model by suppressing the expression of inducible nitric oxide synthase. *Allergy Asthma Proc.*, 2008, Vol. 29, no. 3, pp. 258-267.
360. Ziaee A., Javadi A., Javadi M., Zohal M., Afaghi A. Nutritional status assessment of minodar residence in Qazvin City, Iran: Vitamin D deficiency in sunshine country, a public health issue. *Glob. J. Health Sci.*, 2013, Vol. 5, no. 1, pp. 174-179.
361. Zittermann A., Tenderich G., Koerfer R. Vitamin D and the adaptive immune system with special emphasis to allergic reactions and allograft rejection. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2009, Vol. 8, no. 2, pp. 161-168.
362. Zosky G.R., Berry L.J., Elliot J.G., James A.L., Gorman S., Hart P.H. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 183, no. 10, pp. 1336-1343.

---

**Автор:**

Снопов С.А. — к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория цитологии опухолевого роста, ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург, Россия

---

**Author:**

Snopov S.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Tumor Growth Cytology, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 09.06.2014

Отправлена на доработку 22.06.2014

Принята к печати 23.06.2014

---

Received 09.06.2014

Revision received 22.06.2014

Accepted 23.06.2014