

# Витамин D и острые респираторные инфекции: ПРОФИЛАКТИКА ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ?

Н.Б. ЛАЗАРЕВА<sup>1</sup>, Е.В. РЕБРОВА<sup>1</sup>, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА<sup>1</sup>, А.Ю. РЯЗАНОВА<sup>2</sup>, Д.А. БОНДАРЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

## Информация об авторах:

**Лазарева Наталья Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (916) 619-87-84; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

**Реброва Екатерина Владиславовна** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (929) 921-10-00; e-mail: katrina1987@rambler.ru

**Пантелеева Лола Реминджановна** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); e-mail: panteleeva.l@mail.ru

**Рязанова Анастасия Юрьевна** – доцент кафедры клинической фармакологии и

интенсивной терапии, с курсом клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nastasyakus@mail.ru

**Бондаренко Дмитрий Александрович** – студент лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

## РЕЗЮМЕ

Витамин D обладает большим количеством биологических эффектов благодаря влиянию на рецептор витамина D, который присутствует в большинстве тканей организма. Возможная роль витамина D при инфекциях объясняется его влиянием на механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа. Немаловажным действием витамина D является также подавление им воспалительных процессов.

Поскольку дефицит витамина D многими учеными относится к так называемым «сезонным стимуляторам» развития острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особый интерес вызывают возможности профилактического и терапевтического применения витамина D в сезон ОРВИ и гриппа.

Наиболее важным фактом, доказывающим возможную протективную роль витамина D при гриппе и других острых респираторных инфекциях, является 25-гидроксикальциферол-стимулированная продукция антимикробных пептидов, таких как дефенсин и кателицидин. Эти эндогенные пептиды действуют напрямую, разрушая не только микробные патогены, но и вирусы, в т. ч. вирус гриппа.

**Ключевые слова:** витамин D, инфекции дыхательных путей, грипп, ДЕТРИМАКС витамин D<sub>3</sub>

**Для цитирования:** Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Пантелеева Л.Р., Рязанова А.Ю., Бондаренко Д.А. Витамин D и острые респираторные инфекции: профилактика или лечение? *Медицинский совет*. 2019; 6: 116-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-116-124>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Vitamin D and acute respiratory infections: PREVENTION OR TREATMENT?

Nataliya B. LAZAREVA<sup>1</sup>, Ekaterina V. REBROVA<sup>1</sup>, Lola R. PANTELEEVA<sup>1</sup>, A.Yu. RYAZANOVA<sup>2</sup>, Dmitri A. BONDARENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, 1

**Author credentials:**

**Lazareva Nataliya Borisovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (916) 619-87-84; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

**Rebrova Ekaterina Vladislavovna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow

State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (929) 921-10-00; e-mail: katrina1987@rambler.ru

**Panteleeva Lola Remindzhanovna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: panteleeva.l@mail.ru

**Ryazanova Anastasia Yuryevna** – Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with a

course of Clinical Pharmacology of Faculty of Continuing Medical Education, Clinical Allergology of Faculty of Continuing Medical Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nastasyakus@mail.ru

**Bondarenko Dmitri Alexandrovich** – a student of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**ABSTRACT**

Vitamin D has a large number of biological effects due to the effect on the vitamin D receptor, which is present in most tissues in the body. The possible role of vitamin D in infections is explained by its effect on the mechanisms of the innate and acquired immune response. Suppression of the inflammatory response is also an important effect of vitamin D.

Many scientists strongly believe that vitamin D deficiency is among the so-called «seasonal stimulators» of acute respiratory viral infections (ARVI), the potential for the prophylactic and therapeutic use of vitamin D in the season of ARVI and influenza is of particular interest.

25-hydroxycalciferol-stimulated production of antimicrobial peptides, such as defensin and cathelicidin is the most important fact proving the possible protective role of vitamin D in influenza and other acute respiratory infections. These endogenous peptides have a direct action, destroying not only microbial pathogens, but also viruses, including the influenza virus.

**Keywords:** vitamin D, respiratory tract infections, flu, DETRIMAX vitamin D<sub>3</sub>

**For citing:** Lazareva N.B., Rebrova E.V., Panteleeva L.R., Ryazanova A.Yu., Bondarenko D.A. Vitamin D and acute respiratory infections: prevention or treatment? *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 116-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-116-124>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**З**аболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в мире является одной из самых высоких. Обсервационные исследования указывают на стойкую корреляцию между низким уровнем 25-гидроксикальциферола, основного активного метаболита витамина D, и восприимчивостью к ОРИ [1, 3, 4].

Еще с 1930-х гг. известно, что основной физиологической функцией витамина D является регуляция кальциево-фосфорного обмена и обеспечение нормального состояния костной ткани. За минувшие годы открыто множество его новых функций. Установлено, что этот витамин участвует в обеспечении деятельности практически всех органов и систем, в т. ч. системы иммунитета, а его дефицит существенно влияет на здоровье и качество жизни. Кроме того, по своей сути он является прогормоном, превращающимся в организме в свою гормональную форму – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. В последние годы установлено, что рецепторы к витамину D (VDR) имеются во многих тканях и клетках, включая иммунокомпетентные клетки, клетки мозга, кишечника, простаты, легочной ткани.

Витамин D всегда относился к группе жирорастворимых витаминов. Но, в отличие от всех витаминов, он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку витамин D [7, 8]: 1) биологически неактивен; 2) не является кофактором ферментов в отли-

чие от большинства витаминов; 3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам; 4) путем метаболизации в организме превращается в активную гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования; 5) обладает многообразными биологическими эффектами за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на тканях-мишенях [9, 10].

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА D**

Витамин D проявляет свои биологические эффекты только в виде активной гормональной формы (кальцитриол) путем взаимодействия ее со специфическими VDR [11]. Основной, давно известной специфической функцией гормональной формы этого витамина является поддержание гомеостаза кальция и фосфора, осуществление процессов минерализации и ремоделирования костной ткани. Существует от 200 до 2000 генов, непосредственно или косвенно реагирующих на воздействие витамина D. Спектр доказанного биологического воздействия чрезвычайно широк и включает ингибирование клеточного деления, вызывая терминальную дифференцировку, стимуляцию выработки инсулина, апоптоз, подавление продукции ренина, стимуляцию продукции макрофагами

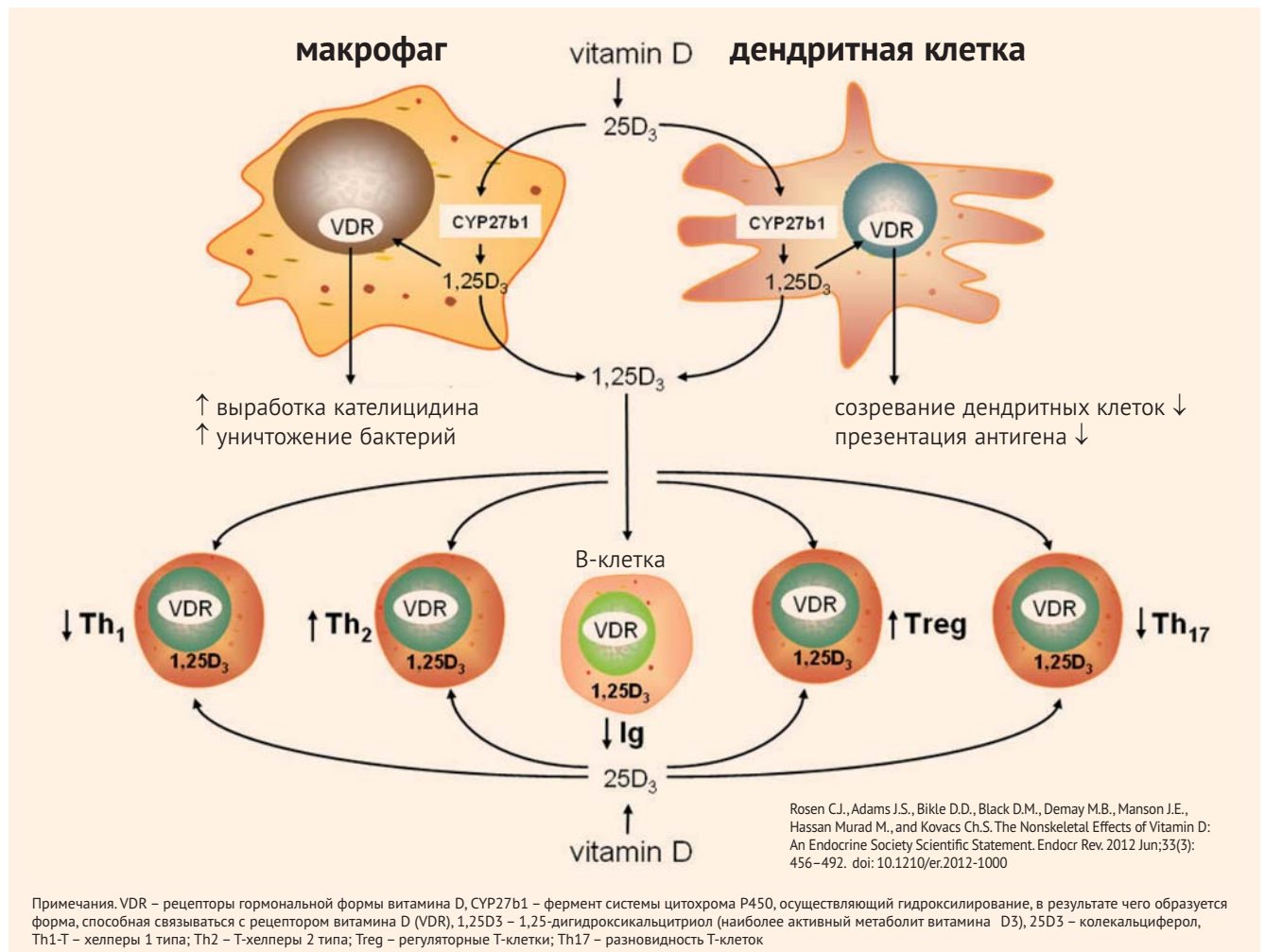
кателицидина – пептида, проявляющего антимикробное действие в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [11]. В процессе метаболизма витамин D подвергается последовательному гидроксилированию, в результате чего образуется форма, способная связываться с рецептором витамина D. Основные ответы включают индукцию синтеза антибактериального кателицидина, а также активацию фагоцитоза. В отличие от моноцитарно-макрофагальной системы, основной функцией витамина D в дендритных клетках является регуляция созревания клеток и способности представлять антиген Т-клеткам. Витамин D обладает способностью влиять на пролиферацию и фенотип Т-клеток, изменять цитокиновый профиль Т-лимфоцитов, способствуя развитию гуморального иммунного ответа: ингибировать экспрессию цитокинов Th1, увеличивая экспрессию цитокинов Th2. Витамин D может также влиять на приобретенный иммунитет, стимулируя образование регуляторных Т-клеток (Treg). Показано снижение экспрессии Th17-клетками провоспалительного цитокина ИЛ-17 (интерлейкин-17), участву-

ющего в развитии аутоиммунных процессов. (рис.) [12, 13]. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов установлена причинно-следственная связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и здоровой воспалительной реакции, а также в поддержании нормальной функции мышц [14].

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D

В соответствии с Клиническими рекомендациями ассоциации эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, диапазон 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствует о недостаточной обес-

- **Рисунок.** Иммунологические эффекты витамина D
- **Figure.** Immunological effects of vitamin D



печенности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при глубоком дефиците концентрация снижается до уровня <10 нг/мл.

## УЧАСТИЕ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Связываясь со специфическими рецепторами, витамин D способствует экспрессии генов *camp* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина<sup>1</sup> и β-дефенсинов<sup>2</sup> – низкомолекулярных (2–6 kDa) катионных белков, называемых «эндогенными антибиотиками» [17–25]. Данные пептиды обнаруживаются на коже, роговице глаз, языке, в слюнных железах, пищеводе, респираторном тракте и обладают антимикробным действием на различные бактерии, грибки и вирусы [21–23, 26–29]. Бета-дефенсины содержатся почти во всех типах лейкоцитов и эпителиальных клеток, тогда как альфа-дефенсины – преимущественно в нейтрофильных гранулоцитах, NK-клетках, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках тонкого кишечника. Большинство дефенсинов встраиваются в мембрану микробной клетки и, «продырявливая» ее, вызывают мембранную деполаризацию и лизис. Результат защитного действия этих факторов оказывается очень мощным. Например, *in vitro* кателицидин показал эффективность против устойчивых к антибиотикам синегнойной палочки [30] и микобактерий туберкулеза [19, 20], а альфа-дефенсины – против ВИЧ-1 вируса [29]. Если в норме содержание данных пептидов, например, в коже, может быть невелико, то при воспалении оно резко возрастает [31]. 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 [32]. Естественные киллерные Т-(NKT) клетки также принято относить к системе врожденного иммунитета. В число функций NKT входит и защита организма от аутоиммунных нарушений.

## ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D

Дефицит витамина D может быть признан «сезонным стимулятором» развития ОРВИ. Тот факт, что эпидемии гриппа в умеренных широтах наиболее интенсивны в месяцы, следующие за зимним солнцестоянием, позволил Р. Эдгару Хоуп-Симпсону предположить наличие сезонных колебаний содержания стероидных гормонов, влияющих на иммунную систему человека, уровень которых низок во время сезона гриппа, но достигает максимума в

летний период, когда заболеваемость гриппом и другими ОРВИ минимальна [33–35].

Наиболее важным фактом, доказывающим возможную протективную роль витамина D при гриппе и других ОРВИ, является 25-гидроксикальциферол-стимулированная продукция антимикробных пептидов, таких как дефенсин и кателицидин. Эти эндогенные пептиды действуют напрямую, разрушая не только микробные патогены, но и вирусы, в т. ч. вирус гриппа [34, 36, 37].

Производство кателицидина зависит от концентрации 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови. В работах Lang и Samaras [37] было показано, что содержание 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови на уровне 30 нг/мл необходимо для оптимальной индукции мРНК кателицидина, однако повышение уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови до 40 нг/мл не привело к усилению эффекта.

Следующий факт, который поддерживает противовирусную активность витамина D, – модуляция воспалительного ответа. Синтез провоспалительных цитокинов в ответ на вирус гриппа, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [33, 34]. Khare et al. [38] в исследованиях на культуре тканей (эпителиальные клетки легкого человека A549) выявили значительное снижение продукции ФНО-альфа, интерферона-бета, интерлейкинов 6 и 8, индуцированной вирусом гриппа A H1N1 на фоне введения 25-гидроксикальциферола до или во время инфицирования вирусом гриппа.

В последующем Helming et al. [39] выявили способность 25-гидроксикальциферола снижать продукцию провоспалительных цитокинов путем модуляции макрофагов, предотвращая чрезмерную секрецию ими многих цито- и хемокинов. На основании полученных данных авторы предположили, что 25-гидроксикальциферол участвует в регуляции по типу отрицательной обратной связи, в которой интерферон γ-активированные макрофаги индуцируют высвобождение 25-гидроксикальциферола. Когда этот метаболит накапливается в достаточной концентрации, экспрессия рецептора витамина D синергически индуцируется и транслоцируется в ядро. Затем в ядре он может подавлять гены, кодирующие многие провоспалительные белки, такие как *CCL5*, *CXCL16*, *IFI203*, *FCGR1*, *FCGR3*, *TLR2*, *IRF2*, *CXCL10*, и *CXCL9*. Клеточный ответ, вызванный продукцией интерферона γ, имеет решающее значение для последствий гранулематозных заболеваний, таких как туберкулез и саркоидоз [33, 39].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЕ ОРВИ

Данные лабораторных и эпидемиологических исследований послужили предпосылкой к проведению ряда рандомизированных контролируемых исследований применения витамина D для профилактики развития ОРВИ (табл.).

Moan et al. [33, 40] сравнили сезонность смертей от гриппа и пневмонии в Норвегии с уровнями витамина D в

<sup>1</sup> Кателицидины – антимикробные пептиды, различающиеся по первичной структуре активных молекул, но имеющие схожие прочасти их молекул-предшественниц, представляющие собой белки, гомологичные ингибитору катепсина L (кателин) из лейкоцитов свиньи. Обладают широким спектром антимикробного действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий, низших грибов и оболочечных вирусов, они обеспечивают эффективность киллерной стадии фагоцитарного процесса.

<sup>2</sup> Дефенсины – катионные пептиды иммунной системы, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и безоболочечных вирусов.

● **Таблица.** Ключевые клинические исследования в отношении эффектов витамина D при гриппе, острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей (ОРИ), пневмонии, опубликованные в период между 2009 и 2018 г.

● **Table.** Key clinical studies on the effects of vitamin D on influenza, acute respiratory infections of the upper respiratory tract (ARI), pneumonia, published between 2009 and 2018

Автор / год исследования	Дизайн исследования / продолжительность, сезон / место проведения	Размер выборки / участники	Суточная доза витамина D	Конечные точки оценки эффективности	Результаты	Статистический анализ (уровень достоверности)
Li-Ng et al., 2009 [51]	Рандомизированное клиническое исследование / зимние месяцы / США	162 / взрослые	2000 ME	Первичные: симптомы ОРИ (опросник) Вторичные: продолжительность симптомов ОРИ	48 случаев ОРИ в основной группе / 50 случаев в группе плацебо	$p = 0,57$ 95% ДИ* (1,8–2,1) $p = 0,86$
Laaksi et al., 2010 [41]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование / октябрь – март / Финляндия	164 / мужчины 18–28 лет, находящиеся на военной службе	400 ME	Число дней нетрудоспособности из-за ОРИ	Основная группа – 51,3% не заболели ОРИ. Плацебо – 15,5% пациентов не заболели ОРИ	$p = 0,045$
Urashima et al., 2010 [42]	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах / декабрь – март / Япония	167 школьников	1200 ME	Первичные: число заболевших гриппом (вирус типа А) Вторичные: обострение астмы у детей с предшествующим диагнозом астмы	Основная группа – 18/167 (10,8%). Плацебо – 31/167 (18,6%)	ОР* 0,58; 95% ДИ (0,34, 0,99); $p = 0,04$
Berry et al., 2011 [43]	Одномоментное / Великобритания	6789 / британцы 1958 года рождения	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола в плазме / ОРИ	Основная группа – 2. Плацебо – 12	ОР = 0,17; 95% ДИ (0,04–0,73); $p = 0,06$
Aregbesola et al., 2013 [44]	Проспективное исследование / 9,8 года / Финляндия	1421 / 723 мужчины и 698 женщин, 53–73 года	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола / спирометрия ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ	Повышение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л снижает риск развития ОРИ на 7%	95% ДИ (3–11)
Mamani et al., 2017 [46]	Исследование случай – контроль / Иран	73 пациента с внебольничной пневмонией / 76 здоровых (контроль)	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола / частота госпитализации из-за пневмонии	Повышение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л ассоциируется с увеличением ОФВ <sub>1</sub> на 8 мл и ФЖЕЛ на 13 мл	95% ДИ (3–13) для ОФВ <sub>1</sub> ; 95% ДИ (7–20) для ФЖЕЛ
Wang et al., 2018 [47]	Обсервационное исследование / июль 2015 – июнь 2016 / Аргентина	167 пациентов с ВП, 59% женщин, 57,4 ± 19,6 года	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола в плазме / риск ВП	Низкая концентрация 25-гидроксикальциферола ассоциировалась с увеличением риска госпитализации из-за пневмонии в 2,6 раза	95% ДИ (1,46–9,31); $p = 0,006$
				Концентрация 25-гидроксикальциферола / индекс CURB-65 (спутанность сознания, уремия, частота дыхания, низкое артериальное давление, возраст ≥ 65 лет) и СС1 (сопутствующая патология по Чарлсону)	Риск развития пневмонии при концентрации 25-гидроксикальциферола < 10 нг/мл – 3,69	$p = 0,049$ $p = 0,07$

\* ДИ – доверительный интервал

\*\*ОР – относительный риск

плазме крови. Исследования проводились в 1980–2000 гг. В ходе исследования авторы пришли к выводу о том, что большое количество случаев смерти от зимнего гриппа и пневмонии в Норвегии связано с низким уровнем витамина D в это время года. Данные подтверждают гипотезу, что витамин D действует как фактор профилактики гриппа и пневмонии, хотя неясно, является ли это действие прямым или опосредованным и какие механизмы доминируют в борьбе с вирусными инфекциями.

Laaksi et al. [41] провели плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (октябрь – март), в котором приняли участие 164 добровольца из числа молодых финских мужчин (в возрасте 18–28 лет), проходящих военную подготовку. Участники были рандомизированы в группу вмешательства ( $n = 80$ ) и получали 400 МЕ витамина D ежедневно или в группу плацебо ( $n = 84$ ). После 6 мес. исследования средняя концентрация 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови составила  $71,6 \pm 22,9$  нМ/л ( $n = 58$ ) в основной группе и  $51,3 \pm 15,5$  нМ/л в группе плацебо ( $n = 50$ ) ( $p < 0,001$ ). В качестве основной конечной точки рассматривалось количество дней нетрудоспособности из-за ОРИ. Доля участников, не заболевших ОРИ на протяжении 6 мес. исследования, была достоверно выше в основной группе (51,3%) по сравнению с группой плацебо (35,5%) ( $p = 0,045$ ). Полученные результаты подтвердили наличие профилактического эффекта приема витамина D при инфекциях дыхательных путей, и, согласно регрессионному анализу, авторы отметили, что отношение рисков нетрудоспособности из-за инфекции дыхательных путей было ниже в группе получающих витамин D по сравнению с группой плацебо.

Обнадеживающие результаты по применению витамина D для профилактики гриппа были получены Urashima et al. [42] в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования витамина D<sub>3</sub> (1200 МЕ/сут) у школьников в период с декабря по март. В ходе исследования оценивалась заболеваемость гриппом А, подтвержденная присутствием антигена гриппа. В основной группе гриппом заболели 18 из 167 (10,8%) детей, в то время как в группе плацебо – 31 из 167 (18,6%) детей (относительный риск (ОР) = 0,58; 95% ДИ: 0,34–0,99;  $p = 0,04$ ).

Положительная роль витамина D при респираторных инфекциях и влияние на функции легких были подтверждены Berry et al. [43], которые использовали данные одномоментного исследования 6789 человек 1958 года рождения – участников общенационального когортного британского исследования. Авторы измеряли уровень 25-гидроксикальциферола, функцию легких, форсированную жизненную емкость и частоту ОРИ с 45-летнего возраста. Они показали линейную связь между уровнем дефицита витамина D, сезонными инфекциями и функцией легких. Увеличение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л было связано с 7% снижением риска развития ОРИ. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях.

Aregbesola et al. [44] исследовали риск госпитализации с пневмонией у стареющего населения в восточной Фин-

ляндии. На основании исследования авторы предположили обратную корреляцию между концентрацией в сыворотке 25-гидроксикальциферола и риском развития пневмонии.

Jones et al. [45] исследовали 46 образцов крови у взрослых и детей, некоторые из которых перенесли грипп. Определяли уровень ретинол-связывающего белка, витамина D и антител. В 44 случаях была выявлена недостаточность ретинол-связывающего белка и/или витамина D. Кроме того, уровень витамина D коррелировал с уровнем IgM и IgG3 крови, в то время как уровень ретинол-связывающего белка – с уровнем IgG4 и IgA. Известно, что витамины А и D имеют решающее значение для здорового иммунного ответа со стороны слизистой оболочки у мышей; IgA является первой линией защиты слизистой оболочки от патогенных микроорганизмов. Таким образом, по мнению авторов, результаты предполагают, что и у людей существует корреляция между содержанием витаминов А и D и профилем антител.

Авторы предположили, что данные витамины могут участвовать в развитии дендритных клеток, необходимых для презентации антигена; активации Т-лимфоцитов; активации, деления и созревания В-лимфоцитов; стабилизации дифференцированных антител продуцирующих клеток. Согласно Jones et al. [45], эти результаты подтверждают необходимость дальнейших исследований применения витаминов, особенно в период вакцинации против гриппа для повышения эффективности вакцин и профилактики заболеваний дыхательных путей.

Интересные данные были представлены Mamani et al. [46] и Brance et al. [47]. В своих исследованиях они показали обратную корреляцию между уровнем 25-гидроксикальциферола и тяжестью внебольничной пневмонии, оцениваемой по индексу CURB65 (спутанность сознания, уремия, частота дыхания, низкое артериальное давление, возраст  $\geq 65$  лет).

Nanri et al. [48, 49] в исследовании «случай – контроль» среди работников четырех японских компаний обнаружили, что риск заболеть гриппом в зимний период был более низким у лиц, имеющих достаточный уровень витамина D (25-гидроксикальциферол  $\geq 30$  нг/мл), но это отмечалось только среди непривитых участников. В подгруппе пациентов, вакцинированных от гриппа, уровень 25-гидроксикальциферола в плазме значимо не коррелировал с заболеваемостью гриппом.

В 2017 г. были опубликованы результаты крупнейшего метаанализа [1], посвященного оценке взаимосвязи между профилактическим назначением витамина D и частотой развития респираторных инфекций. Для проведения метаанализа проводился поиск рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения витамина D<sub>3</sub> или D<sub>2</sub>. Критериями включения исследований в метаанализ являлись наличие одобрения этического комитета, проспективный характер исследования и оценка частоты заболеваемости ОРИ в качестве конечной точки исследования. Было отобрано 25 подходящих рандомизированных контролируемых исследований (11 321 участник в возрасте от 0 до 95 лет,

из них у 10 933 участников (96,6%) были получены индивидуальные данные).

В результате было установлено, что добавление витамина D снижает риск развития хотя бы одного эпизода ОРИ на 12% (отношение шансов (ОШ) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,96;  $p < 0,001$ ). Снижение риска ОРИ было более выраженным в подгруппах пациентов, получающих витамин D ежедневно или еженедельно без дополнительного болюсного введения (скорректированное ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72–0,91), по сравнению с пациентами, получающими болюсное введение витамина D (скорректированное ОШ 0,97; 95% ДИ 0,86–1,1;  $p = 0,05$ ). Среди пациентов, получающих витамин D ежедневно или еженедельно, более выраженное профилактическое действие наблюдалось в подгруппах пациентов, имеющих исходно низкий уровень 25-гидроксикальциферола ( $< 25$  нмоль/л). Риск развития хотя бы одного эпизода ОРИ на фоне терапии витамином D снижался на 70% (скорректированное ОШ 0,30; 95% ДИ 0,17–0,53), в то время как в подгруппе пациентов с нормальным уровнем 25-гидроксикальциферола ( $\geq 25$  нмоль/л) риск ОРИ снижался на 25% (скорректированное ОШ 0,75; 95% ДИ 0,60–0,95; уровень достоверности различий между подгруппами  $p = 0,006$ ). Ежедневное или еженедельное применение витамина D среди пациентов с более высокими исходными концентрациями 25-гидроксикальциферола ( $\geq 25$  нмоль/л) также достоверно защищало от развития ОРИ. Терапия витамином D не влияла на долю участников, у которых развилось хотя бы одно неблагоприятное событие (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,80–1,20;  $p = 0,93$ ). Таким образом, применение витамина D не сопровождалось развитием неблагоприятных лекарственных реакций и приводило к достоверному уменьшению числа эпизодов ОРИ, наиболее выраженному в подгруппах пациентов, имеющих исходный дефицит витамина D и получающих его ежедневно или еженедельно [1].

## СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОМ D

Интенсивность эндогенного синтеза витамина D изменяется в течение года [5]. Максимальные концентрации 25(ОН)D в плазме крови отмечаются после летних месяцев. В северном полушарии на широте более  $40^\circ$  с. ш. солнечная инсоляция недостаточна для синтеза витамина D в коже в период с октября по март. Многие российские города (Москва, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Красноярск) находятся на  $55\text{--}56^\circ$  с. ш., Пермь и Санкт-Петербург – на  $58\text{--}59^\circ 54'$  с. ш., Иркутск – на  $53^\circ$  с. ш.,

Саратов, Воронеж – на  $51^\circ$  с. ш. Таким образом, эндогенный синтез витамина D на территории нашей страны недостаточен для обеспечения потребности организма в этом витамине. Существенная доля российской популяции зависит от алиментарного витамина D, т. е. поступающего с пищей, и запасов его в организме, которые позволяют поддерживать нормальный статус витамина D, особенно в зимний период [5].

Научно обоснованным и широко апробированным в мировой и отечественной практике способом коррекции дефицита и оптимизации обеспеченности детского и взрослого населения витамином D является обогащение этим витамином пищевых продуктов массового потребления, а также его использование в виде БАД к пище. В частности, ДЕТРИМАКС® витамин D<sub>3</sub> производится в виде таблеток и содержит 1000 МЕ холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) в своем составе. Одним из преимуществ ДЕТРИМАКС® является дозировка 1000 МЕ витамина D – общепризнанная безопасная суточная доза, не требующая контроля анализа крови [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты крупнейшего проведенного метаанализа свидетельствуют, что применение витамина D способствует снижению риска возникновения острых инфекций дыхательных путей. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, профилактическое действие в отношении развития инфекций было наиболее выражено у лиц с исходным дефицитом витамина D, хотя и в подгруппе пациентов, имеющих более высокие исходные концентрации 25-гидроксикальцитриола, наблюдалась данная закономерность.

Учитывая, что для большинства населения России характерен сниженный уровень витамина D в крови, обусловленный недостаточным эндогенным синтезом в силу географического расположения нашей страны и неадекватным потреблением рыбы, представляется целесообразным и обоснованным дополнительный прием витамина D взрослым населением нашей страны. Анализ данных литературы и нормативной базы других стран показал, что доза 25 мкг/сут (1000 МЕ/сут) является эффективной дозой для профилактики ОРИ и гриппа, она существенно ниже терапевтических доз, а также верхнего допустимого уровня его потребления, т. е. является безопасной для улучшения статуса витамина D у населения.



Поступила/Received 30.03.2019

# DETRIMAX®

VITAMIN D<sub>3</sub>

## 1000 ME

в 1 таблетке Детримакс Витамин D<sub>3</sub>

# D<sub>3</sub>



### ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ<sup>1</sup>:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

### ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМАЛЬНОГО УРОВНЯ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ

# 1000 ME

ВИТАМИНА D

— ОБЩЕПРИЗНАННАЯ БЕЗОПАСНАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА, НЕ ТРЕБУЮЩАЯ КОНТРОЛЯ АНАЛИЗА КРОВИ<sup>2</sup>

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.0.000001.01.18 от 9 января 2018 г.

2. Рекомендации российской ассоциации по остеопорозу, 2016 г.

Реклама

# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- Grijalva C.G., Nuorti J.P., Grin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302:758-766. doi:10.1001/jama.2009.1163.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129-1140. doi:10.1017/S0950268806007175.
- Jolliffe D.A., Griths C.J., Martineau A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:321-329. doi:10.1016/j.jsmb.2012.11.017.
- Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопр. питания.* 2017;86(2):47-62. [Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. The physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. Status update on the problem. *Vopr. Pitaniya.* 2017;86(2):47-62. (In Russ.)]
- Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. Практическая медицина, 2017;5(106):10-14. [Rylova N.V., Maltsev S.V., Zholinsky A.V. The role of vitamin D in the regulation of the immune system. *Practical Medicine,* 2017;5(106):10-14. (In Russ.)]
- Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против». По материалам 4-го Европейского конгресса педиатров, 2010:112-116. [Gromova O.A. Vitamins for children: pro and con. According to the materials of the 4<sup>th</sup> European Congress of Pediatricians, 2010:112-116.] (In Russ.)]
- Семина С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия.* 2012;91(2):122-131. [Semina S.G. Prospects for studying the biological role of vitamin D. *Pediatrya.* 2012;91(2):122-131. (In Russ.)]
- Коровина Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. *Педиатрия.* 2008;87(4):124-130. [Korovina N.A. Modern ideas about the physiological role of vitamin D in healthy and sick children. *Pediatrya* 2008;87(4):124-130. (In Russ.)]
- Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ.* 2009;17(7):477-486. [Schwartz G.Y. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. *RMJ.* 2009;17(7):477-486. (In Russ.)]
- Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013;88(7):720-755.
- Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2013;8(3). Article ID e58725.
- Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA J.* 2012;10(7). Article ID 2813. 45 p. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
- Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8(2). Article ID 1468. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1468/epdf>.
- Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/447402/Draft\\_SACN\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Health\\_Report.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/447402/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf).
- Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.* 2014;39(4):322-350. doi: 10.1111/nbu.12108.
- Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология.* 2014;16(6):499-530.
- Herr C., Shaykhiyev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007;7(9):1449-1461.
- 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;179(4):2060-2065.
- Martineau A.R., Leandro A.C., Anderson S.T., Newton S.M., Wilkinson K.A., Nicol M.P. et al. Association between Gc genotype and susceptibility to TB is dependent on vitamin D status. *Eur. Respir. J.* 2010;35(5):1106-1112.
- 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;74(12):6847-6854.
- Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A. et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* 2001;414(6862):454-457.
- Saiman L., Tabibi S., Starner T.D., San Gabriel P., Winokur P.L., Jia H.P. et al. Cathelicidin peptides multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:2838-2844.
- Yim S., Dhawan P., Raguath C., Christakos S., Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J. Cyst. Fibros.* 2007;6(6):403-410.
- Zhang L., Yu W., He T., Yu J., Caffrey R.E., Dalmaso E.A. et al. Contribution of human  $\alpha$ -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science.* 2002;298(5595):995-1000.
- Signorello L.B., Shi J., Cai Q., Zheng W., Williams S.M., Long J. et al. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D levels among African Americans. *PLoS One.* 2011;6(12):e28623.
- White J.H. Vitamin D signalling, infectious diseases and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.* 2008;76(9):3837-3843.
- Yim S., Dhawan P., Raguath C., Christakos S., Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J. Cyst. Fibros.* 2007;6(6):403-410.
- Zhang L., Yu W., He T., Yu J., Caffrey R.E., Dalmaso E.A. et al. Contribution of human  $\alpha$ -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science.* 2002;298(5595):995-1000.
- Wang T.T., Nestel F.P., Bordeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004;173(5):2909-2912.
- Цыпкина Е.А., Феденко Е.С., Пинегин Б.В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика больных atopическим дерматитом и пиодермией на фоне персистирующей колонизации кожи *S. Aureus*. *Российский аллергологический журнал.* 2011;4:416-418. [Tsyapkina E.A., Fedenko E.S., Pinegin B.V. Comparative clinical and immunological characteristics of patients with atopical dermatitis and pyoderma against the background of persistent colonization of skin with *S. Aureus*. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal.* 2011;4:416-418. (In Russ.)]
- Dijk A., van Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Avian defensins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008;124:1-18.
- Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza - Prevention or Therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2419. doi:10.3390/ijms19082419.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129-1140.
- Jakóbišák M. Głównie komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. In: *Immunologia*, 2nd ed.; Wydawnictwo Naukowe PWN: Warsaw, Poland, 1995:28-36.
- Grant W.B., Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1:215-219.
- Lang P.O., Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status (H)arm the body? *J. Aging Res.* 2011;2012.
- Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D., Mohan V., Pandey G., Gupta S. et al. Calcitriol [1,25(OH)2D3] pre-and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:1405-1415.
- Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon  $\gamma$ -mediated macrophage activation. *Blood.* 2005;106:4351-4358.
- Moan J., Dahlback A., Ma L.W., Juzeniene A. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1:307-309.
- Laaksi I., Ruohola J.-P., Mattila V., Auvinen A., Ylikomi T., Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: A randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J. Infect. Dis.* 2010;202:809-814.
- Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1255-1260.
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 2011;106:1433-1440.
- Aregbesola A., Voutilainen S., Nurmi T., Virtanen J.K., Ronkainen K., Tuomainen T.P. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *J. Epidemiol. Community Health.* 2013;67:533-536.
- Jones B.G., Oshansky C.M., Bajracharya R., Tang L., Sun Y., Wong S.S. et al. Retinol binding protein and vitamin D associations with serum antibody isotypes, serum influenza virus-specific neutralizing activities and airway cytokine profiles. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;183:239-247.
- Mamani M., Mucelli N., Ghasemi Basir H.R., Vasheghani M., Poorolajal J. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: A case-control study. *Int. J. Gen. Med.* 2017;13:423-429.
- Brance M.L., Miljevic J.N., Tizziani R., Taberna M.E., Grossi G.P., Toni P. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2220-2227.
- Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N., Imai T., Akter S., Nonaka D., Mizoue T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clin. Nutr.* 2017;36:1288-1293.
- Gui B., Chen Q., Hu C., Zhu C., He G. Effects of calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D3) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Virology.* 2017;14:10-20.
- Li-Ng M., Aloia J.F., Pollack S., Cunha B.A., Mikhail M., Yeh J., Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol. Infect.* 2009;137:1396-1404.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / eds A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. Washington DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). EFSA J., 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>.
- Российские рекомендации по остеопорозу 2016 г. [Russian guidelines for osteoporosis 2016] (In Russ.)