

Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы

В.И.Купаев, М.С.Нурдина, Л.В.Лимарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Информация об авторах

Купаев Виталий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Нурдина Мария Сергеевна — аспирант кафедры семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 824-07-79; e-mail: Goremykina_mariya@mail.ru

Лимарева Лариса Владимировна — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины и биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Резюме

Несмотря на значительные достижения современной медицины в профилактике и лечении бронхиальной астмы (БА), до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работоспособность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни. **Целью** исследования явилось определение взаимосвязи уровня витамина D, интерлейкинов (IL)-17 и -10 со степенью контроля над БА у взрослых. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 79$), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ($n = 48$; возраст — 52 ± 13 лет; индекс массы тела (ИМТ) — $24,9 (21,6-28,3) \text{ кг / м}^2$) — лица с контролируемой БА; 2-я ($n = 31$; возраст — $57,6 \pm 7,9$ года; ИМТ — $29,1 (27,3-33,6) \text{ кг / м}^2$) — с неконтролируемой БА. При помощи метода иммуноферментного анализа изучено содержание витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. **Результаты.** По результатам исследования у пациентов с неконтролируемой БА выявлен более низкий уровень витамина D в сравнении с лицами группы контролируемой БА ($p < 0,05$). Также установлена обратная корреляционная связь между уровнем витамина D и уровнем IL-17 в сыворотке крови у больных БА ($p < 0,05$). Достоверной корреляции между уровнем витамина D и уровнем IL-10 не отмечено. **Заключение.** Продemonстрировано, что уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА и степень контроля над указанным заболеванием, а при сопоставлении показателей уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, витамин D, интерлейкины-17, -10.

Для цитирования: Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 624–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma

Vitaliy I. Kupaev, Mariya S. Nurdina, Larisa V. Limareva

Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Author information

Vitaliy I. Kupaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 927-256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Mariya S. Nurdina, PhD student, Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 917-824-07-79; e-mail: Goremykina_mariya@mail.ru

Larisa V. Limareva, Doctor of Biology, Assistant Professor, Leading Researcher, Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 905-017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to determine a relationship between IL-17, IL-10 and vitamin D concentrations and asthma control level in adult patients. **Methods.** This was a comparative study which involved 79 asthma patients. The patients were divided in two groups: 48 patients with good control of asthma (mean age, 52 ± 13 years; BMI, $24.9 (21.6 - 28.3) \text{ kg/m}^2$) and 31 patients with uncontrolled asthma (mean age, 57.6 ± 7.9 years; BMI, $29.1 (27.3 - 33.6) \text{ kg/m}^2$). Concentrations of IL-10, IL-17 and vitamin D were measured in blood serum using ELISA assay. **Results.** Vitamin D concentration was significantly lower in patients with uncontrolled asthma compared to well-controlled asthma. An inverse relationship was found between vitamin D and IL-17 blood concentrations but not between vitamin D and IL-10 blood concentrations. **Conclusion.** Serum concentration of vitamin D could be used as a predictor of asthma course and control.

Key words: asthma, vitamin D, IL-17, IL-10.

For citation: Kupaev V.I., Nurdina M.S., Limareva L.V. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 624–628 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медико-социальной проблемой, распространенность которой увеличилась за последнее десятилетие [1, 2]. Несмотря на значительные достижения современной

медицины в профилактике и лечении БА, до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работо-

способность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни [3].

Становится ясно, что в неуклонном росте распространенности БА важную роль играют внешние факторы: физическая активность, диета, загрязнение окружающей среды, изменение образа жизни. Зачастую пациенты с неконтролируемой БА склонны к гиподинамии. Вынужденное изменение образа жизни в совокупности с нерациональным питанием неминуемо приводит к повышению индекса массы тела (ИМТ) [4]. В клинико-эпидемиологических исследованиях подчеркивается более тяжелое течение БА у пациентов с ожирением, что позволило выделить данную группу в отдельный фенотип [5].

При продолжающейся урбанизации населения увеличивается время нахождения в закрытых помещениях, что неизбежно приводит к дефициту витамина D. Механизм действия витамина D на иммунную систему, его терапевтический потенциал при патологии органов дыхания остается малоизученным, а имеющиеся данные противоречивы. Известно, что потенциальное влияние витамина D обусловлено его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления [6].

С позиции современной медицины иммунологические механизмы развития БА включают не только дисбаланс в системе Т-хелперных лимфоцитов (Th) с превалированием субпопуляции Th 2-го типа (Th2) и относительным снижением активности Th 1-го типа (Th1). В иммунный ответ также вовлекаются Th17-лимфоциты, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительный цитокин IL-17. При секреции IL-17 повышается нейтрофильный хемотаксис, что приводит к нейтрофильному характеру воспаления в слизистой бронхов [7].

В последних исследованиях показана важная роль IL-10 в патогенезе БА. IL-10 продуцируется Th2-клетками и обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом через индукцию T_H1_{reg}-клеток [8]. Однако формирование IL-17- и IL-10-иммунного ответа на фоне дефицита витамина D у взрослых пациентов с БА остается неизученным.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи уровня витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови со степенью контроля над БА у взрослых.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 79$), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ($n = 48$; возраст — 52 ± 13 лет; ИМТ — $24,9$ ($21,6–28,3$) кг/м²) — лица с контролируемой БА; 2-я ($n = 31$; возраст — $57,6 \pm 7,9$ года; ИМТ — $29,1$ ($27,3–33,6$) кг/м²) — с неконтролируемой БА.

Всем пациентам проводились общий осмотр (сбор жалоб, аллергологического анамнеза) и спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до и после пробы с бронхолитическим препаратом. Тяжесть БА, фенотип, степень

контроля оценивались согласно критериям Глобальной инициативы по БА (GINA, 2016). Критериями для отнесения пациента к аллергическому фенотипу БА служило наличие отягощенного аллергического анамнеза с детского возраста, положительные кожные пробы. Пациенты с дебютом БА в возрасте старше 40 лет были отнесены к фенотипу поздно возникшей БА. Всем пациентам проводился тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ). Методом иммуноферментного анализа изучалось содержание витамина 25(ОН)D (витамин D), IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. Согласно рекомендациям Института медицины США, уровень витамина D ≥ 20 нг/мл рассценивался как норма, 11–20 нг/мл — как недостаточность, ≤ 10 нг/мл — как дефицит.

Критерии включения: возраст от 20 до 66 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая персистирующая БА, при которой требовался прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС); прием поливитаминных препаратов; сахарный диабет 1-го типа; хронический холецистит, панкреатит, гепатит, гастрит, энтерит, целиакия, колит в стадии обострения; состояние мальабсорбции; курение; прием антибактериальных препаратов; онкологические заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0*. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При статическом анализе использовались методы непараметрической статистики (Манна–Уитни). Данные представлены в виде среднего арифметического значения ($M \pm m$), медианы (Me) и квартилей (25-й и 75-й перцентили). При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После проведенного физикального и инструментального обследования установлено, что в обеих группах преобладали пациенты с БА средней степени тяжести. Среди лиц 1-й группы с контролируемой БА чаще диагностировался аллергический фенотип БА, тогда как в группе сравнения (2-я) преобладал фенотип БА с поздним началом (табл. 1).

В группе с неконтролируемой БА отмечен статистически более высокий показатель ИМТ, который составил $29,1$ ($27,3–33,6$) кг/м² в сравнении с контролируемой БА — $24,9$ ($21,6–28,3$) кг/м² ($Z = -4,21$; $U = 323,5$; $p < 0,05$). При распределении пациентов с контролируемой БА по ИМТ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения отмечен более высокий уровень витамина D у лиц с нормальным ИМТ по сравнению с больными с ожирением ($U = 30,5$; $Z = 2,96$; $p < 0,05$). Статистически значимых различий уровня витамина D в группе пациентов с неконтролируемой БА при распределении по ИМТ не обнаружено.

При сравнении уровня витамина D у пациентов групп контролируемой и неконтролируемой БА

Таблица 1
Характеристика пациентов, входящих в группы исследования
Table 1
Characteristics of patients' group

Характеристика	Группа		Достоверность результатов				
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	χ^2	p	t	Z	U
Возраст, годы	52 ± 13	57,6 ± 7,9	–	0,01	–2,45	–	–
Мужчины, n (%)	6 (12,5)	7 (22,6)	1,4	> 0,05	–	–	–
Женщины, n (%)	42 (87,5)	24 (77,4)	1,4	> 0,05	–	–	–
ИМТ, кг / м ²	24,9 (21,6–28,3)	29,1 (27,3–33,6)	–	< 0,05	–	–4,21	323,5
АСТ, баллы	23,7 ± 3,6	12,7 ± 3,8	–	< 0,001	–12,9	–	–
Аллергический фенотип, n (%)	36 (75)	15 (48,4)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА с поздним началом, n (%)	12 (25)	16 (51,6)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА легкой степени тяжести, n (%)	22 (45,8)	0	31,59	< 0,01	–	–	–
БА средней степени тяжести, n (%)	26 (54,2)	20 (64,5)	31,59	< 0,01	–	–	–
Тяжелое течение БА, n (%)	0	11 (35,5)	31,59	< 0,01	–	–	–

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой.

Таблица 2
Сопоставление пациентов, входящих в группы исследования, по уровню витамина D, IL-10 и IL-17
Table 2
Comparison of patients' groups according to serum concentrations of vitamin D, IL-10 and IL-17

Уровень	Группа, Me (IQR)		БА контролируемая / неконтролируемая		
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	p	U	Z
Витамин 25(OH)D, нг / мл	29,9 (23,1–34,3)	17,8 (14,7–24,4)	< 0,01	232	5,136
IL, пг / мл:					
–17	83,7 (66,9–104,5)	98,6 (90,5–113,5)	0,002	445,5	–2,9
–10	16,5 (11,9–26,6)	10,5 (8,5–14,7)	0,0001	371,5	3,73

Примечание: IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; Me – медиана; IQR (Inter Quartile range) – интерквартильный размах.

выявлены значительно более высокие показатели у лиц с контролируемой БА ($p < 0,01$). У больных неконтролируемой БА отмечен более низкий уровень IL-10 ($p = 0,0001$). Выявлен также статистически значимо более высокий уровень IL-17 в группе неконтролируемой БА в сравнении с таковым при контролируемой БА ($p = 0,002$) (табл. 2).

Уровень витамина D значительно зависел от тяжести БА. Так, в группе контролируемой БА при легкой степени заболевания уровень витамина D составлял 33,7 (31,4–37,9) нг / мл, а при средней степе-

ни тяжести – 23,71 (20,8–27,52) нг / мл ($U = 47,5$; $Z = 4,92$; $p < 0,01$). В группе с неконтролируемой БА при средней степени тяжести заболевания уровень витамина D составлял 21,25 (17,68–27,53) нг / мл; тяжелой БА – 13,2 (12,3–15,54) нг / мл ($U = 17,5$; $Z = 3,79$; $p < 0,01$) (рис. 1).

В группе лиц с контролируемой БА выявлены 44 (91,6 %) пациента с нормальным уровнем витамина D, 4 (8,4 %) – с недостаточностью витамина D, в группе неконтролируемой БА – 12 (38,7 %) больных с нормальным уровнем витамина D, 17 (54,8 %) – с недостаточным содержанием и 2 (6,5 %) – с дефицитом витамина D ($\chi^2 = 25,9$; $p < 0,01$) (рис. 2).

В группах контролируемой и неконтролируемой БА наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D

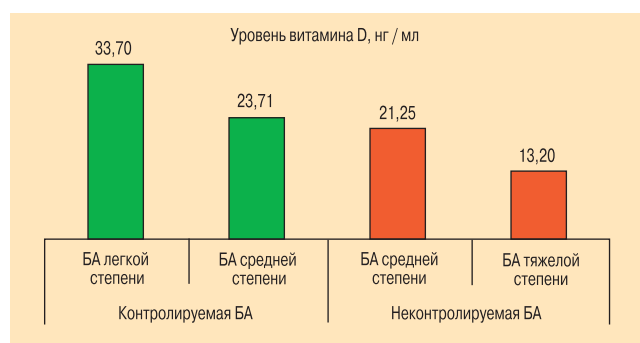


Рис. 1. Распределение уровня витамина D в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Distribution of vitamin D concentration according to severity of asthma

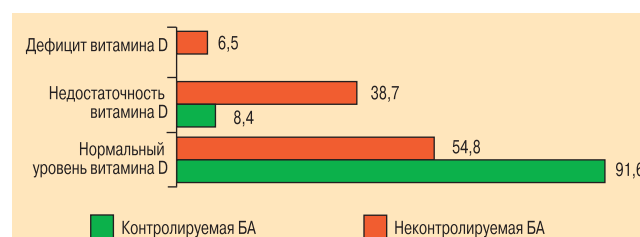


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню витамина D

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 2. Distribution of patients according to vitamin D concentration

Таблица 3
Взаимосвязь между уровнем витамина D, IL-17 и IL-10

Table 3
A relationship between serum concentrations of vitamin D, IL-17 and IL-10

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	IL-17	IL-10	IL-17	IL-10
25(OH)D, нг / мл	R = -0,79*	R = -0,09	R = -0,74*	R = -0,08

Примечание: БА – бронхиальная астма; * < 0,05.

и IL-17, корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-10 не обнаружено (табл. 3).

При дальнейшем сравнительном анализе групп обследованных ($n = 79$) выделены лица ($n = 29$) с поздним дебютом БА. Установлено, что уровень витамина D в группе пациентов с контролируемой БА был меньше по сравнению с таковым у больных поздно возникшей БА ($U = 123$; $Z = -19$; $p = 0,03$), такая же закономерность наблюдалась в группе неконтролируемой БА ($U = 30,5$; $Z = 3,49$; $p < 0,01$) (табл. 4). Также у пациентов с поздно возникшей БА отмечен более высокий ИМТ ($U = 95,5$; $Z = 2,78$; $p < 0,01$).

Пациенты с неконтролируемой БА остаются значимой проблемой практикующего врача. Достижение уровня контроля над БА необходимо рассматривать как основную цель терапии данного заболевания и одновременно – как важный маркер качества оказания медицинской помощи. Основными препаратами для базисной терапии БА являются ингаляционные ГКС. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов, в ряде случаев не удается добиться полного контроля над БА. В настоящее время сформировалось представление о БА как о гетерогенном заболевании. Актуальным направлением клинических и экспериментальных исследований в начале XXI в. стало изучение роли витамина D в генезе БА.

Потенциальное влияние витамина D на течение БА объясняется его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления. Точкой приложения

Таблица 4
Уровень витамина D у пациентов с поздно возникшей бронхиальной астмой

Table 4
Vitamin D concentration in patients with late-onset asthma

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	возраст начала БА			
	> 40 лет	< 40 лет	> 40 лет	< 40 лет
	n = 12	n = 36	n = 17	n = 14
25(OH)D, нг / мл	23 (16,2–29,4)	31,2 (25,1–34,8)	14,9 (13,1–18,2)	24,33 (17,8–28,69)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

здесь являются клеточные рецепторы к витамину D, расположенные на иммунокомпетентных клетках: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах [9]. Витамин D действует как стероидный гормон, взаимодействуя с нуклеарными рецепторами и изменяя тем самым транскрипцию генов. Активация нуклеарных рецепторов влияет на транскрипцию > 200 генов, что обуславливает уникальные свойства витамина D как иммуномодулятора. В последних работах показано влияние витамина D на Th17-лимфоциты. Витамин D блокирует путь дифференцирования Th в субпопуляцию Th17, тем самым подавляя нейтрофильное воспаление в слизистой бронхов и уменьшая тяжесть течения БА [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что, воздействуя на дендритные клетки, витамин D вызывает снижение экспрессии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (*Major Histocompatibility Complex*) класса II и увеличение секреции IL-10 [11].

По результатам исследования показано, что низкий уровень витамина D более характерен для пациентов с неконтролируемой БА и преимущественно избыточной массой тела. Пациенты с БА на фоне избыточной массы тела и дефицита витамина D более склонны к неконтролируемому течению заболевания.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-17, поддерживают персистирующее воспаление в слизистой бронхов при неконтролируемом течении БА. Основываясь на статистически значимой обратной корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-17, можно утверждать, что витамин D играет важную роль в иммунном ответе при БА. Данные проведенного исследования подтверждают противовоспалительное действие витамина D.

Витамин D, наряду с ГКС, обладает свойством значительно повышать синтез IL-10 иммунокомпетентными клетками. В опытах *in vitro* при культивировании CD4⁺ Т-клеток у пациентов с резистентностью к ГКС с активной формой витамина D и дексаметазоном обнаружено увеличение секреции IL-10 [12]. В данном исследовании корреляционной зависимости уровня витамина D и IL-10 не установлено. Полученные результаты можно объяснить приемом базисной терапии и ГКС в обеих группах, что затрудняет выделение влияния витамина D на синтез IL-10.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- метаболический статус витамина D может играть роль в формировании иммунного ответа при БА, обуславливая тяжесть заболевания;
- у пациентов с неконтролируемым течением БА, а также при БА с поздним началом отмечена склонность к дефициту витамина D;
- при сопоставлении уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА;

- уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: www.ginasthma.org
2. Нагаткин Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля бронхиальной астмы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; (5–6): 53–56.
3. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергология*. 2013; (4): 11–18.
4. Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием. *Пульмонология*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45.
5. Ненасева Н.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? *Практическая пульмонология*. 2016; 3: 3–10.
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2016; (2): 10–14.
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Поступила 28.07.17

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: www.ginasthma.org
2. Nagatkin D.A. Effects of sublingual immune therapy on asthma control level. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2013; (5–6): 53–56 (in Russian).
3. Drobik O.S., Biteeva D.V. Uncontrolled asthma: ways to resolve the problem. *Astma i allergologiya*. 2013; (4): 11–18 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V. Bronchial asthma with co-morbid metabolic syndrome: opportunity to achieve control of the disease. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45 (in Russian).
5. Nenasheva N.M. Federal clinical guidelines on diagnosis and therapy of bronchial asthma, 2016: what is new? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 3–10 (in Russian).
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. et al. Current view of immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2016; 2: 10–14 (in Russian).
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Received July 28, 2017