

---

# Обзоры литературы

---

УДК 616.24–085.356

Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова

## ВИТАМИН D И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Владивостокский государственный медицинский университет,  
690950, пр. Острякова, 2, тел.: 8-(4232)-31-59-17, e-mail: vsmu.fpk@mail.ru, г. Владивосток*

### Резюме

Роль витамина D в поддержании кальциевого и костного гомеостаза достаточно хорошо изучена. В последние годы накопилось все больше данных о том, что витамин D, наряду с классическими функциями, участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, включая воспаление, иммунитет и репарацию органов и тканей. Увеличивается распространенность дефицита витамина D и в развитых странах. Дефицит витамина D – важный фактор риска ряда распространенных внескелетных хронических заболеваний, включая болезни органов дыхания. Пациенты с легочными заболеваниями имеют часто сниженный уровень витамина D в сыворотке крови. Эпидемиологические и клинические исследования показывают связь между статусом витамина D, легочной функцией, выраженностью воспаления, частотой обострений, повышением риска инфекционных и неопластических процессов в легких. В данном обзоре обсуждается распространенность дефицита витамина D и его возможная роль в развитии некоторых легочных заболеваний.

*Ключевые слова:* витамин D, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, муковисцидоз.

L.G. Ugay, E.A. Kochetkova, V.A. Nevzorova

## VITAMIN D AND LUNG DISEASES: MOLECULAR AND CLINICAL ASPECTS

*Vladivostok state medical university, Vladivostok*

### Summary

The role of vitamin D in calcium and bone homeostasis is well described. In the last years, it has been recognized that in addition to this classical function, VitD modulates a variety of processes and regulatory systems including host defense, inflammation, immunity, and repair. VitD deficiency appears to be frequent in industrialized countries. Potential extraskel-etal effects of vitamin D have been under investigation for several diseases. Patients with lung diseases have often low VitD serum levels. Epidemiological data indicate that low levels of serum VitD is associated with impaired pulmonary function, increased incidence of inflammatory, infectious or neoplastic diseases. This review analyzes current clinical literature in respect to potential mechanisms of vitamin D in various pulmonary diseases.

*Key words:* vitamin D, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cystic fibrosis.

На сегодняшний день хорошо известна роль витамина D в регуляции кальций-фосфорного обмена, в процессах формирования скелета, ремоделирования и минерализации костей, а также в нарушении функционирования D-эндокринной системы (в том числе и генетически обусловленном) практически при всех типах остеопороза (ОП). Молекулярный механизм действия 1,25-дигидроксивитамина D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) заключается во взаимодействии со специфически-

ми рецепторами в тканях, получивших название рецепторы витамина D (VDR). Эти рецепторы широко представлены в организме и обнаружены более чем в 35 органах и тканях [1, 2]. В связи с таким широким распространением VDR в тканях большой научный интерес, помимо основной функции, представляют и нескелетные эффекты витамина D. Так, витамин D играет важную роль в регуляции иммунной, сердечно-сосудистой, репродуктивной систем, в углеводном

обмене, росте волос, а также тормозит пролиферацию кератиноцитов кожи и активируют их дифференцировку, ингибирует ангиогенез и активирует апоптоз в тканях, что лежит в основе противоопухолевого эффекта [5, 16, 22]. В последние годы интерес ряда исследователей возрос к возможной роли витамина D и нарушений его метаболизма в патогенезе некоторых легочных заболеваний (при астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), туберкулезе, муковисцидозе, интерстициальных болезнях легких) [7, 21, 27, 30].

В настоящем обзоре мы приводим анализ литературы о распространенности дефицита витамина D у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями легких, а также о возможных механизмах его участия в патогенезе легочной патологии.

### **Распространенность дефицита витамина D**

В физиологических условиях потребность в витамине D (25(OH)D) варьирует от 200 (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Снижение уровня витамина D в сыворотке крови расценивается как дефицит витамина D. Хотя до сегодняшнего дня не существует единого консенсуса в отношении оптимального уровня – 25 (OH) D, большинство экспертов дефицит витамина D определяют при его уровне менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Уровень 25 (OH) D от 21 до 29 нг/мл (от 52 до 72 нмоль/л) рассматривается как недостаточность витамина D, и нормальная концентрация витамина D должна достигать 30 нг/мл и выше [28]. В настоящее время около 1 млрд людей на планете испытывают дефицит витамина D. Латентный дефицит витамина D – достаточно частое явление в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки. Более 50% женщин в постменопаузе, принимающих препараты для лечения ОП, имеют субоптимальный (ниже 30 нг/мл) уровень 25 (OH) D. Согласно недавно проведенным исследованиям, в США у 36% молодых людей в возрасте от 18 до 29 лет зарегистрирован дефицит витамина D в конце зимнего периода. У пожилых людей в Европе и США эта цифра приближается к 90% [13]. В то же время даже в странах, где географические и природные условия на первый взгляд благоприятны для нормального статуса витамина D, выявляется его дефицит [20].

Проведенные в последние годы масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между дефицитом витамина D и распространенностью ряда хронических заболеваний, включая и легочную патологию [11, 13, 14, 24].

### **Распространенность дефицита витамина D при некоторых хронических заболеваниях легких**

Установлено, что дефицит витамина D является достаточно распространенным состоянием при многих хронических болезнях легких. Так, 59% пациентов с диффузными паренхимальными заболеваниями легких, ожидающих легочную трансплантацию, имели снижение уровня витамина D [8]. Концентрация 25 (OH) D у больных ХОБЛ в отсутствие ГК-терапии была достоверно ниже по сравнению со здоровыми аналогичного пола и возраста. Согласно существующей классификации недостаточности и дефицита ви-

тамина D, пациенты с ХОБЛ имеют высокую частоту встречаемости дефицита витамина D: от 30% при средней степени ХОБЛ, свыше 75% – при тяжелой [23].

Интересно отметить, что у детей с хроническим бронхитом в 2,5 раза чаще встречается рахит. В то же время замечено, что риск хронического бронхита в 10 раз выше при тяжелом рахите [6]. Аналогичные данные представлены и Kunssaki [19].

Таким образом, предварительные данные свидетельствуют, что снижение уровня витамина 25 (OH) D ассоциировано с повышением случаев или ухудшением контроля над астмой, с повышением респираторных инфекций и ХОБЛ.

### **Легочная функция и дефицит витамина D**

Недавние исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением легочной функции. Наиболее репрезентативные результаты относительно связи дефицита витамина D с легочной функцией были представлены в исследовании Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), которое включало 14000 взрослых старше 20 лет. Анализ полученных данных показал значительную ассоциацию между витамином 25 (OH)D и некоторыми функциональными легочными параметрами, включая объем форсированного выдоха за 1 с (ОФV<sub>1</sub>) и форсированную жизненную емкость легких [2]. Наиболее низкие значения витамина D и его связь с ОФV<sub>1</sub> отмечались при эмфиземе и ХОБЛ, при этом уровень витамина D достоверно не отличался между этими двумя группами. Аналогичные результаты были получены в исследовании Franco и соавт. при анализе связи между ОФV<sub>1</sub> и уровнем 25(OH)D у курящих старше 60 лет [26]. Однако данные о связи уровня витамина D с функциональными параметрами легких остаются противоречивыми. Так, в последнем исследовании Kunassaki и соавт. на фоне высокой распространенности недостаточности и дефицита витамина D у курильщиков с установленной легкой и средней ХОБЛ не было обнаружено достоверной корреляции между уровнем витамина D и снижением ОФV<sub>1</sub> [19].

### **ХОБЛ и витамина D**

Дефицит витамина D ассоциирован с различными хроническими патологиями, в том числе и с ХОБЛ. Снижение уровня 25(OH)D было найдено у 94% бывших курильщиков старше 50 лет с ХОБЛ без хронического употребления системных ГК, с сатурацией кислорода, как маркером тяжести заболевания. Из них недостаточность витамина D была зарегистрирована у 59% и дефицит – у 35% человек. Низкое содержание витамина D приводило к вторичному гиперпарадизму и снижению минеральной плотности костной ткани в 64% случаев [11]. Аналогичные результаты продемонстрированы Hughes и соавт. [14]. Так, средний уровень витамина D у пациентов с ХОБЛ в Англии был достоверно ниже, чем в общей популяции. Концентрация сывороточного витамина D у обследованных коррелировала с тяжестью заболевания. По данным Janssens et. соавт., 52% пациентов с ХОБЛ имели дефицит витамина D [16]. Так, значительное снижение уровня 25(OH)D было выявлено у 35% больных с терминаль-

ной стадией ХОБЛ, ожидающих трансплантацию легких [9]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [23].

Настоящие исследования витамина D при ХОБЛ направлены, прежде всего, на изучение его вклада в развитие данной патологии. Так, в последнее время интерес ученых привлечен к оси: витамин D, рецептор витамина D (VDR) и витамин D-связывающие белки (VDBPs, также известный как Gc-глобулин) в формировании ХОБЛ. Известно, что связывание витамина D с VDR модулирует различные клеточные функции, а VDBPs имеют решающее значение для транспорта и регуляции витамина D. Помимо витамина D, эти белки обладают также способностью связывать внеклеточный актин и эндотоксин, что имеет позитивное значение при тяжелых инфекциях легких и остром повреждении легочной ткани. VDBPs резко усиливают хемотактическую активность фактора комплемента 5a для нейтрофилов. Кроме того, VDBPs может действовать как макрофаг-стимулирующий фактор.

Таким образом, кроме связывания витамина D, VDBPs может оказывать активное влияние на течение воспалительного процесса. Методом изоэлектрического фокусирования к настоящему времени идентифицирован ряд изоформ данного протеина. Две точечные мутации в экзоне 11 гена обуславливают 3 изоформы, названные 1F, Gc-1 и -2 [26]. По данным Kuipers и соавт., частота генотипа Gc-2 VDBP гена достоверно ниже у больных ХОБЛ, что свидетельствует о протективном эффекте данного генотипа. Аналогичные результаты продемонстрировали Ногге и соавт., подтвердив защитные эффекты гомозиготного Gc-2 аллеля в отношении развития ХОБЛ [18]. Напротив, наличие генотипа Gc-2 VDBP гена способствует формированию бронхоэктазов у больных с наследственной недостаточностью  $\alpha$ 1-антитрипсина и снижает риск развития ХОБЛ. У больных ХОБЛ имеет место значимое увеличение гомозиготного генотипа 1F по сравнению с контролем. Установлено, что наличие гомозиготного 1F аллеля увеличивает риск (ОР 4,8) возникновения ХОБЛ [31]. Напротив, Kauffmann и соавт. продемонстрировали отсутствие какой-либо взаимосвязи между VDBPs генотипами и риском развития ХОБЛ. Однако следует отметить, что в данном исследовании авторы сравнивали различные популяции пациентов, включающие курильщиков с сохраненной функцией легких и некурящих со сниженной легочной функцией, что, возможно, и повлияло на противоречивость результатов [17].

Генетическая взаимосвязь между VDBPs и формированием ХОБЛ может быть обусловлена активацией альвеолярных макрофагов. Так, генетические полиморфизмы VDBPs, представленные в дыхательных путях, оказывают опосредованные эффекты на активацию альвеолярных макрофагов, тем самым способствуя развитию легочных заболеваний [31]. В свою очередь изоформы Gc-2 VDBPs обладают способностью увеличивать хемотаксис нейтрофилов, оказывая протективный эффект на легочную ткань.

Уровень VDR снижен в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ, поэтому возникает вопрос, может ли дефицит VDR способствовать развитию ХОБЛ и эмфиземы

легких. Так, Sundag и соавт. в экспериментальных исследованиях продемонстрировали, что дефицит VDR в легких VDR -/- мышей может приводить к раннему развитию ХОБЛ и эмфиземы в результате выраженного хронического воспаления, иммунной дисрегуляции и легочной деструкции [27].

Клинические последствия дефицита витамина D при ХОБЛ еще недостаточно изучены. В свою очередь ХОБЛ имеет внелегочные проявления, патогенез которых в определенной мере связан с нарушением метаболизма витамина D. Прежде всего это касается сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции скелетной мускулатуры, остеопороза, кахексии, диабета.

В то же время важно отметить, что на сегодняшний день еще не получено репрезентативных данных в поддержку гипотезы, что нормализация уровня 25(OH)D у пациентов с ХОБЛ может способствовать улучшению течения как непосредственно самого заболевания, так и его осложнений. В свете вышесказанного, возможная связь между дефицитом витамина D и ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

### Астма и витамина D

Как указывалось, VDR экспрессируются в клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, активированных лимфоцитах, клетках тимуса и др.), что привлекает внимание к возможным иммунорегуляторным эффектам витамина D, хотя его физиологическое значение в функционировании иммунной системы до конца не выяснено. В целом, витамин D стимулирует специфические механизмы иммунной защиты, в том числе фагоцитоз, продукцию супероксидных радикалов, активность естественных киллерных клеток и подавляет антиген специфический иммунный ответ. Имеются данные о способности 1,25(OH)2D3 подавлять синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, ингибировать синтез ИЛ-2 Т-лимфоцитами, эффекторную функцию Т- и В-лимфоцитов. Особенно большое значение может иметь способность 1,25(OH)D3 ингибировать синтез цитокинов Th-1 типа (ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ ) и моноцитарного цитокина ИЛ-12, который стимулирует синтез ИНФ- $\gamma$  Th-1 лимфоцитами [5].

Связь витамина D и его рецепторов с астмой изучалась в ряде экспериментальных и клинических исследований. Wittke и соавт. продемонстрировали снижение инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами дыхательных путей у мышей без VDR. У этих же животных не наблюдалось ожидаемой гиперреактивности дыхательных путей в ответ на повышение продукции иммуноглобулинов E и продукции цитокинов Th1 типа. При этом лечение активными метаболитами витамина D не оказывало какого-либо влияния на тяжесть астмы у данной популяции мышей [29]. В ряде клинических исследований продемонстрировано снижение риска развития астмы, бронхообструктивного синдрома или рецидивирующих эпизодов свистящего дыхания у детей в возрасте до трех-пяти лет, рожденных от матерей, которые во время беременности принимали достаточное количество витамина D [3, 4]. В противоположность этим данным, Gale и соавт. обнаружили, что на фоне приема пищевых добавок с витамином D при его уровне выше 75 нмоль/л во

время беременности возникал повышенный риск экземы у детей в 9-месячном и астмы в 9-летнем возрасте. Тем не менее, результаты данного исследования могут быть оспорены, поскольку более 60% детей не наблюдались в течение всего 9-летнего периода [10].

Как показали британские ученые, недостаточная концентрация витамина D может быть причиной более тяжелого течения бронхиальной астмы у детей. В ходе исследования изучалась взаимосвязь между сывороточной концентрацией витамина D (25(OH)D<sub>3</sub>) и клиническим течением астмы у 86 детей (средний возраст составил 11,7 лет). У детей с тяжелым течением астмы брали биопсию бронхов. Результаты исследования показали, что у детей с тяжелой резистентной формой бронхиальной астмы уровень витамина D в крови был значительно ниже, клиническая картина заболевания была более выражена, наблюдалось более значительное снижение легочной функции по сравнению с детьми со среднетяжелой астмой. Микроскопия образцов тканей бронхов показала увеличение количества гладких миоцитов в подслизистом слое бронхов. Как считают исследователи, полученные данные позволяют думать о том, что низкое содержание витамина D у детей с тяжелой резистентной формой астмы способствует увеличению массы гладких миоцитов воздухоносных путей, что утяжеляет течение бронхиальной астмы [12].

В исследовании The Northern Finland Birth Cohort продемонстрирован повышенный риск атопии и аллергического ринита у взрослых, получавших витамин D в течение 30-летнего периода, однако повышение риска развития астмы было статистически недостоверным [15]. Вероятно, витамин D настолько тонко связан с маркерами формирования аллергической реакции, что на определенных этапах способен играть определенную роль в развитии аллергии, аллергического ринита и астмы. Напротив, уменьшение уровня 25(OH)D у пациентов с астмой было ассоциировано с повышением риска возникновения более тяжелых обострений заболевания, со снижением контроля симптомов астмы, а также с формированием стероидной резистентности. Интересное исследование провели Li и соавт., проанализировав связь статуса витамина D с легочной функцией и сывороточной концентрацией IgE у 435 китайцев старше 18 лет с впервые выявленной астмой. Дефицит витамина D был зарегистрирован в 88,9% случаев. После поправки на возраст, пол, индекс массы тела, курение, сезон забора крови, продолжительность симптомов астмы, авторы обнаружили значительные положительные ассоциации между концентрацией 25(OH)D, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Однако достоверной связи между уровнем 25(OH)D и концентрацией IgE выявлено не было [21].

Дальнейшие исследования продемонстрировали связь между витамином D и формированием астмы на молекулярно-генетическом уровне. Так, идентифицированы полиморфизмы гена VDR, которые отвечают за предрасположенность к аллергии и развитие астмы. Rabi и соавт. обнаружили ассоциации между локусом, расположенным на хромосоме 12q, астмой, реактивностью дыхательных путей и показателями легочной функции [25]. В другом исследовании авторы продемонстрировали генетическую связь между астмой

и VDR, расположенными в непосредственной близости той же хромосомы 12q [5].

Таким образом, последние исследования подчеркивают роль витамина D и его рецепторов в регуляции некоторых генов, которые принимают участие в процессах воспаления, пролиферации и дифференциации клеток, а также в функционировании иммунной системы. Вероятно, что компенсация недостаточности витамина D может помочь предотвратить или уменьшить структурные изменения гладких миоцитов воздухоносных путей, что, в свою очередь, будет способствовать купированию симптомов астмы и улучшению функции легких.

### Дефицит витамина D и муковисцидоз

Большое количество исследований свидетельствуют о высокой частоте развития дефицита и недостаточности витамина D у пациентов с муковисцидозом. Так, выраженный дефицит концентрации 25(OH)D (<10 ng/ml, 25 nmol/l) в сыворотке крови наблюдается у 5–10% больных. У большинства взрослых с муковисцидозом уровень 25(OH)D в два раза ниже нормальных значений. При этом отмечается снижение концентрации как 25(OH)D, так и 1,25(OH)<sub>2</sub>D у больных муковисцидозом, получающих достаточную круглогодичную инсоляцию. 25–33% пациентов с терминальной стадией муковисцидоза имеют выраженный дефицит сывороточного витамина D [7]. Одно исследование продемонстрировало более выраженное снижение легочной функции у пациентов с муковисцидозом и дефицитом 25(OH)D по сравнению с группой больных муковисцидозом и нормальным уровнем витамина D [11].

Итак, при муковисцидозе дефицит D-гормона обусловлен, прежде всего, недостаточностью или дефицитом витамина D. Этот тип дефицита витамина D при муковисцидозе связан с недостаточным пребыванием больных на солнце (инсоляция может быть связана и с фотосенсибилизацией на фоне антибактериальной терапии); недостаточным всасыванием на фоне мальабсорбции и недостаточной секреции панкреатического сока; со снижением нутритивного статуса и ограничением двигательной функции. Кроме того, повышенная оксидативная активность и активность P450 при муковисцидозе приводит к ускоренной деградации сывороточного 25(OH)D.

Не исключается и второй тип дефицита витамина D, который характеризуется его снижением в тканях, так называемая резистентность к гормону. Развитие резистентности к 1,25(OH)<sub>2</sub>D при муковисцидозе может быть обусловлено снижением количества VDR рецепторов в тканях-мишенях, и прежде всего в кишечнике и почках. Несмотря на то, что дефицит витамина D является достаточно распространенным в популяции с муковисцидозом, на сегодняшний день нет исследований, подтверждающих генетическую основу связи между дефицитом витамина D и муковисцидозом.

Таким образом, дефицит витамина D является достаточно распространенным состоянием и может быть одним из существенных факторов риска некоторых хронических легочных заболеваний. Поэтому своевременное восполнение этого дефицита является важным элементом профилактики данных заболеваний.

## Литература

1. Кочеткова Е.А., Белых О.Ю., Бубнов О.Ю. и др. // Тихоокеанский мед. журнал. – 2005. – № 2. – С. 14–17.
2. 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. – P. 3792–3798.
3. Camargo C.A., Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. et al. 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. – P. 788–795.
4. Devereux G., Litonjua A.A., Turner S.W. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing // *Am J Clin Nutr*. – 2007. – Vol. 85. – P. 853–859.
5. Dimeloe S., Nanzer A., Ryanna K. et al. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: the role of glucocorticoids and vitamin D // *J Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 120. – P. 86–95.
6. El-Radhi A.S., Majeed M., Mansor N. et al. High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country // *J.R. Soc. Med.* – 1982. – Vol. 75. – P. 884–887.
7. Finklea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies // *Adv Nutr*. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 244–453.
8. Forli L., Halse J., Haug E. et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease // *J Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256, № 6. – P. 56–62.
9. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D // *Osteoporosis Int.* – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1881–1887.
10. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 62. – P. 68–77.
11. Gilbert C.R., Arum S.M., Smith C.M. Vitamin D deficiency and chronic lung disease // *Can Respir. J.* – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 75–80.
12. Gupta A., Sjoukes A., Richards D. et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma // *Am J Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184, № 12. – P. 1342–1349.
13. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 6. – P. 266–281.
14. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and Experimental Immunology* // 2009. – Vol. 158, № 3. – P. 20–25.
15. Hypponen E., Sovio U., Wjst M. et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966 // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1037. – P. 84–95.
16. Janssens W., Bouillon R., Claes B. et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 215–220.
17. Kauffmann F., Kleisbauer J.P., Cambon-DeMouzon A. et al. Genetic markers in chronic air-flow limitation. A genetic epidemiologic study // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1983. – Vol. 127. – P. 263–269.
18. Kueppers F., Miller R.D., Gordon H. et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study // *Am J Med.* – 1977. – Vol. 63, № 5. – P. 336–342.
19. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J. et al. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 238–243.
20. Ley S.J., Horwatt C.C., Stewart J.M. Attention is needed to the high prevalence of vitamin D deficiency in our older population // *NZ Med. J.* – 1999. – Vol. 112, № 10. – P. 471–472.
21. Li F., Peng M., Jiang L. et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Decreased Lung Function in Chinese Adults with Asthma // *Respiration*. – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 469–475.
22. Litonjua A.A., Weiss S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 1031–1035.
23. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a population-based database study // *Clin Respir. J.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 22–29.
24. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis // *J. Neurol.* – 2009. – Vol. 256, № 8. – P. 1468–1479.
25. Raby B.A., Silverman E.K., Lazarus R. et al. Chromosome 12q harbors multiple genetic loci related to asthma and asthma-related phenotypes // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – № 12. – P. 1973–1979.
26. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J. et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 1093–1098.
27. Sundar I.K., Hwang J.W., Wu S. et al. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 406, № 1. – P. 127–133.
28. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 649–650.
29. Wittke A., Weaver V., Mahon B.D. et al. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 3432–3436.
30. Wolfenden L.L., Judd S.E., Shah R. et al. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 374–381.
31. Wood A.M., Bassford C., Webster D. et al. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 205–210.