

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Кустыбаева Д.И. , Семёнова Е.А.

*ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет",
400008, Уфа, Ленина, 5, email:dana_ewa2011@mail.ru и katesmnv@yahoo.com*

Витамин D относится к группе биологически активных веществ. В организм поступает двумя способами – с пищей и синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения. Данный витамин играет чрезвычайно важную роль в работе многих органов и систем. Этот “солнечный” витамин крайне необходим для правильной работы опорно-двигательного аппарата (гиповитаминоз D приводит к развитию заболеваний, связанных с нарушением всасывания кальция в кишечнике и ремоделированием костей скелета, — рахита, остеомалации, остеопороза.) К тому же, он участвует в регуляции ренин-ангиотензиновой системы, а также в свертывании крови и работе сердечной мышцы. Но в последнее десятилетие витамин D стал известен как центральный регулятор защиты организма от инфекций. Витамин эффективно действует на бактериальные, грибковые и вирусные патогены в клетках врожденного иммунитета человека. Помимо этого, он также ослабляет воспалительные процессы и контролирует работу приобретенного иммунитета, а значит потенциально ограничивает коллатеральное повреждение тканей. Есть несколько исследований, которые показывают, что витамин D повышает уровень приобретенной защиты организма. Иммунное влияние этого витамина распространяется практически на весь организм. Под его воздействием находятся опорно-двигательный аппарат, дыхательная система, плацента плода и даже опухолевые клетки. Клинически, дефицит витамина D связан с повышенным риском развития различных инфекционных заболеваний в эпидемиологических исследованиях; тем не менее, надежных опытов, исследующих использование витамина D в качестве профилактического или терапевтического средства нет.

Ключевые слова: витамин D, иммунитет.

Influence of the vitamin D on the immune system

Kustybaeva D.I. , Semenova E.A.

BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY of the MINISTRY of HEALTH of the RUSSIAN FEDERATION, Ufa, Russia (450006,Ufa, ul. Pushkin 98). E-mail: dana_ewa2011@mail.ru and katesmnv@yahoo.com

Vitamin D belongs to the group of biologically active substances. It enters the body in two ways - with food and gets synthesized in the skin under the influence of ultraviolet radiation. This vitamin plays an extremely important role in the work of many organs and systems. This “sunny” vitamin is essential for the proper functioning of the musculoskeletal system (hypovitaminosis D leads to the development of diseases associated with impaired absorption of calcium in the intestines and remodeling of skeleton bones, rickets, osteomalacia, osteoporosis.) In addition, it is involved in the regulation renin-angiotensin system, as well as in blood coagulation and cardiac muscle function. Within the last decade, vitamin D has emerged as a central regulator of host defense against infections. Vitamin D triggers effective antimicrobial pathways against bacterial, fungal and viral pathogens in the cells of innate human immunity. In addition, it also weakens inflammatory processes and controls the work of acquired immunity, which means that it potentially limits collateral tissue damage. There are several studies that show that vitamin D boosts the body’s acquired body defenses. The immune effect of this vitamin extends to almost the entire body. Under its influence are the respiratory system, the placenta of the fetus, and even tumor cells. Clinically, vitamin D deficiency is associated with an increased risk of developing various infectious diseases in epidemiological studies; however, there are no reliable experiments investigating the use of vitamin D as a prophylactic or therapeutic agent.

Key words: vitamin D, immunity.

Витамин D и система врожденного иммунитета

Сообщения о лечении туберкулеза маслом печени трески предоставили первые доказательства того, что витамин D является потенциальным стимулятором врожденной иммунной системы. Доказано, что кальцитриол усиливает антимикробную активность макрофагов и моноцитов, которые играют решающую роль в борьбе с патогенами, такими, как микобактерии туберкулеза. Комплекс 1,25 / VDR / RXR не только повышает хемотаксические и фагоцитарные возможности иммунных клеток, но также непосредственно активирует транскрипцию кателицидина (hCAP18) и дефенсин №2 (DEFB). После опознания туберкулезной бактерии, через передачу сигналов, подобную рецептору, моноциты индуцируют активность CYP27B1 и VDR и напрямую модулируют экспрессию генов, что способствует выработке кателицидина. Другие цитокины, такие как интерферон- или интерлейкин-4, также влияют на экспрессию CYP27B1. Производящийся в организме человека кателицидин (hCAP18), полученный из LL-37, активируется в ответ на инфекцию; разрушает микробный липопротеин мембраны. Там, где инфекции протекают с осложнениями, наблюдается рост нейтрофилов, что приводит к первоначальному предположению, что нейтрофилы являются основным источником кателицидина. Это мнение с

тех пор был пересмотрено. Тем не менее, у тяжелобольных, септических пациентов было обнаружено, что уровень 25D в сыворотке значительно ниже. Этот вывод, показал корреляцию между низким уровнем 25D в сыворотке и сниженной концентрацией кателицидина. Это наблюдение дает поддержку гипотетической роли витамина D, как регулятора уровня антимикробного белка, зависимость концентрации которого может иметь основополагающее значение для инфекционного контроля. Витамин D не только модулирует моноциты, но и является важным активатором для других антигенпрезентирующих клеток (APC), особенно для дендритных клетки (ДК). Кальцитриолу также было приписано ингибирование T-клеточных цитокинов, интерлейкина-2 и интерлейкина-17, а также моноцитарных толл-подобных рецепторов. Исследования, в которых повышали уровень кальцитриола у здоровых людей доказали, что высокая доза данного вещества (1 мкг, два раза в день в течение 7 дней) приводит к значительному подавлению интерлейкина-6, противовоспалительного цитокина. Дендритные клетки экспрессируют CYP27B1, который включает кальцитриол и холекальциферол, чтобы вызвать толерогенное поведение в этих клетках. Присутствие фермента позволяет ДК генерировать высокую локальную концентрацию кальцитриола, которая необходима, чтобы модулировать иммунные ответы. Данные исследований *in vitro* с использованием VDR и CYP27B1 нокаутных мышей показало аномальный DC хемотаксис и значительное увеличение числа зрелых ДК. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании 95 больных туберкулезом, воспалительные реакции прошли быстрее у пациентов, которые получили высокую дозу витамина D и дополнительные терапии. Желудочно-кишечный тракт является избирательно проницаемым барьером, который проницаем для транспорта воды и питательных веществ, но закрыт для системной патогенной инфекции. По данным от VDR нокаутных мышей предполагается, что витамин D играет роль в регулировании барьерной функции желудочно-кишечного тракта. Нокаутированные мыши показали повышенную уязвимость к липополисахаридам и химически индуцированному воспалению желудочно-кишечного тракта (DSS колит). Целостность эпителиального барьера была потеряна у мышей, которые подверглись воздействию DSS. По сравнению с мышами дикого типа (WT), мыши VDR, получавшие DSS, демонстрировали снижение экспрессии E-кадгерина, клаудина-1, ZO-1 и окклюзионные белки. В GI эпителиальных клетках 1,25D стимулировалась транскрипция E-кадгерина. Проницаемость кишечника увеличилась в соответствии с потерей белков плотного соединения у мышей, нокаутированных по VDR, и у мышей с дефицитом витамина D. Кроме того, повышенные уровни воспалительных цитокинов, таких как TNF-, как было установлено, способствуют потере барьера GI целостность у мышей с дефицитом витамина D и у мышей с нокаутом VDR. Вместе данные этих исследований показывают, что

витамин D играет важную регулирующую роль в поддержании эпителия ЖКТ и его барьерной функции. [Guan Yang. Crosstalk between Vitamin D Metabolism, VDR Signalling, and Innate Immunity. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International 2016, vol.2016, Article ID 1375858, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1375858>, p.3.]

Витамин D в иммунной защите дыхательной системы

Витамин D увеличивает продукцию противомикробных пептидов таких, как дефенсины и кателицидины, которые активируют естественную защиту от микробных патогенов. Многие исследования исследовали связь между концентрацией 25 (ОН)D в сыворотке крови и острыми респираторными инфекциями и влияние добавок витамина D на эти инфекции. Два последних мета-анализов в исследованиях рассматривались между концентрацией 25(ОН)D и заболеваемостью острыми респираторными инфекциями у детей. Один включил исследования детей возраста 5 лет и нашел более высокие шансы инфекций нижних дыхательных путей у лиц с дефицитом 25 (ОН)D. Другой обнаружил обратную связь между пренатальным материнством, концентрацией 25(ОН)D и риском развития острых респираторных заболеваний у потомства. Самый последний систематический обзор и метаанализ, включающий детей старшего возраста и взрослых, был опубликован в 2015 году в качестве реферата конференции и обнаружил значительную обратную связь между концентрацией 25 (ОН)D и риск заболеваний. Результаты тестов, исследующих влияние добавок витамина D на острые респираторные инфекции, противоречивы.

Витамин D и плацентарная иммунология

Роль витамина D как потенциального модулятора иммунитета во время беременности впервые постулировали более 50 лет назад, с конкретной ссылкой на имплантацию (Chambon 1951), но конкретные механизмы, с помощью которых это может быть достигнуто только недавно обратили на себя внимание(Reichrath & Querings 2005). Аналогично, потенциальная роль витамина D в продвижении противовоспалительных реакций против бактерий и, в последнее время, вирусных патогенов была предложена лишь 2009-ых годах(Mehta et al. 2009, Baeke et al. 2010). Это произошло в основном из-за последних достижений в нашем понимании того, как витамин D взаимодействует с иммунной системой: теперь ясно, что витамин D может влиять как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет (Adams & Hewison 2008, Hewison 2011). [J A Tamblын, M Hewison , C L Wagner , J N Bulmer and M D Kilby. Immunological role of vitamin D at the maternal–fetal interface. Society for Endocrinology , <https://joe.bioscientifica.com/> , 2015, DOI: 10.1530/JOE-14-0642 , pp.1-3].

