

## Витамин D и аутоиммунные заболевания

Е.А. Потрохова<sup>1</sup>, Н.В. Сobotюк<sup>2</sup>, С.В. Бочанцев<sup>2</sup>, В.П. Гапоненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия

## Vitamin D and autoimmune diseases

Е.А. Potrokhova<sup>1</sup>, N.V. Sobotyuk<sup>2</sup>, S.V. Bochantsev<sup>2</sup>, V.P. Gaponenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

В обзоре обсуждается влияние витамина D на модуляцию иммунного ответа в сторону толерогенности, его взаимосвязь с клетками моноцитарно-макрофагального ряда, включая дендритные клетки, моноциты и макрофаги, с позиции влияния на экспрессию противовоспалительных и провоспалительных цитокинов при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная склеродермия, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка, болезнь Крона). Обсуждается роль витамина D в становлении врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на некоторые противоречивые данные, в целом иммунорегуляторная функция витамина D направлена на ингибирование компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, отвечающих за индукцию аутоиммунных реакций. В связи с этим растет число публикаций, посвященных вопросам обеспеченности витамином D пациентов с аутоиммунными заболеваниями, влияния профилактического приема витамина D на риск возникновения патологии и лечебных доз витамина — на ее течение. Показано, что для осуществления иммунорегуляторной функции требуется поддержание порогового значения сывороточного уровня 25(OH)D3 не менее 30 нг/мл, что достигается при использовании суточной дозы витамина D около 2000 МЕ. Представленные данные поднимают вопрос о необходимости пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D, в том числе за счет фортификации продуктов детского питания.

**Ключевые слова:** дети, витамин D, рецепторы витамина D, аутоиммунные заболевания, иммунная система, толерогенность.

**Для цитирования:** Потрохова Е.А., Сobotюк Н.В., Бочанцев С.В., Гапоненко В.П. Витамин D и аутоиммунные заболевания. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62: (1): 26–32. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-26-32

The review discusses the effect of vitamin D on the tolerogenic modulation of an immune response, its relationship to cells of the monocyte-macrophage series, including dendritic cells, monocytes, and macrophages, in the context of the impact of the expression of anti-inflammatory proinflammatory cytokines in some autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, multiple sclerosis, type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, and Crohn's disease). It discusses the role of vitamin D in the development of innate and adaptive immunity. Despite some conflicting evidence, the immune regulatory function of vitamin D is generally directed toward inhibition of the components of innate and acquired immunity, which are responsible for the induction of autoimmune reactions; in this connection there are a growing number of publications devoted to the issues of vitamin D supplementation in patients with autoimmune diseases, the preventive effect of vitamin D intake on the risk of an abnormality and that of therapeutic doses of the vitamin on its course. The maintenance of the threshold value for serum 25(OH)D3 at least 30 ng/ml, which is achieved by the intake of about 2000 IU of vitamin D, is shown to be required for its immune regulatory function. The data given raise the question as to whether it is necessary to revise the Russian recommended daily dietary allowances for vitamin D through its infant food fortification.

**Key words:** children, vitamin D, vitamin D receptors, autoimmune diseases, immune system, tolerogenicity.

**For citation:** Potrokhova E.A., Sobotyuk N.V., Bochantsev S.V., Gaponenko V.P. Vitamin D and autoimmune diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62: (1): 26–32 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-26-32

**В**итамин D (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) — группа жирорастворимых веществ, которые, строго говоря, не могут относиться к классу витаминов. Витамин D представля-

ет собой гормон, поскольку может синтезироваться в организме под влиянием УФ-лучей и действует опосредованно через рецепторы. Запасы витамина D могут быть пополнены употреблением богатой этим веществом пищи. Многим известны классические эффекты витамина D — влияние на метаболизм кальция и минерализацию костной ткани. Об альтернативных эффектах гормона заговорили в 1998 г., когда, помимо клеток кишечника, костей и почек, были обнаружены рецепторы витамина D в различных клетках организма, в том числе в иммунной системе и раковых клетках. Установлена взаимосвязь между уровнем витамина D и некоторыми онкологическими заболеваниями: раком молочной железы, предстательной железы, прямой кишки, яичников, желудка, легких, поджелу-

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Потрохова Елена Александровна — д.м.н., зав. педиатрическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ведущий научный сотрудник отдела радиационной экопатологии детского возраста 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сobotюк Николай Васильевич — к.м.н., профессор кафедры педиатрии Омского государственного медицинского университета

Бочанцев Сергей Владимирович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Омского государственного медицинского университета

Гапоненко Валерия Павловна — ординатор кафедры педиатрии Омского государственного медицинского университета

644043 Омск, ул. Ленина, д. 12

дочной железы, почек, пищевода [1]. Кроме того, оказалось, что витамин D играет большую роль в поддержании интестинального гомеостаза, в регулировании проницаемости кишечной стенки, инвазии патогенных микроорганизмов, иммунном ответе при ряде заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [2, 3]. Витамин D снижает риск возникновения инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, а также облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [4, 5]. Найдена зависимость ряда нервно-психических заболеваний от обеспеченности организма витамином D [6]. В настоящее время считается, что столь многообразная роль витамина D обусловлена прежде всего его действием на иммунную систему. В этой связи в последние годы все больше внимания уделяется проблеме обеспеченности витамином D организма пациентов с аутоиммунными болезнями.

### Витамин D и иммунный гомеостаз

Как известно, иммунная система служит для борьбы с чужеродными агентами, при этом оставаясь толерантной к собственным антигенам. Этот принцип обеспечивает защиту организма от аутоиммунных заболеваний и осуществляется благодаря двум основным компонентам: врожденному и приобретенному иммунитету. В последнее десятилетие увеличилось количество сообщений об иммуномодуляторной функции витамина D. При этом сфера его влияния не ограничивается врожденным иммунитетом, как считалось ранее, а распространяется также на приобретенный иммунитет. Рецепторы к витамину D (VDR) были обнаружены практически на всех иммунокомпетентных клетках: CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках [7].

По мере созревания клеток иммунной системы в них изменяется уровень VDR, однако эти изменения разнонаправлены в различных клетках. Так, наивные Т-лимфоциты содержат небольшое количество рецепторов, в то время как зрелые формы отличаются высоким уровнем экспрессии VDR [8]. И, напротив, в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги и дендритные клетки происходит уменьшение их количества [9]. Такая закономерность отражает чувствительность иммунокомпетентных клеток к витамину D, что может играть роль в тонкой регуляции иммунного ответа.

Макрофаги служат важнейшим звеном, связывающим врожденный и приобретенный иммунитет. Их способность к миграции, фагоцитозу и представлению антигена во многом обеспечивает дальнейшее развитие иммунного ответа. В зависимости от характера стимульных воздействий макрофаги могут дифференцироваться в фенотипы M1 и M2. Происходит так называемая поляризация макрофагов. Так, липополисахарид, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),

интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) являются индукторами фенотипа M1. Интерлейкины (IL) 4 и 13 способствуют альтернативной активации макрофагов в сторону толерогенного M2 класса.

Фенотип M1 (иммуногенный) путем синтеза определенного спектра цитокинов активирует Th1 иммунный ответ. Фенотип M2 смещает баланс Т-хелперов (Th) в сторону Th2 [10, 11]. Макрофаги, являясь носителями VDR, показывают большую чувствительность к витамину D. Более того, макрофаги, как и дендритные клетки, сами синтезируют активную форму витамина D, благодаря экспрессии в них фермента  $\alpha_1$ -гидроксилазы, активность которой в отличие от почечной локализации регулируется не паратгормоном, а цитокинами, в частности IFN- $\gamma$  [9, 12]. Все это в совокупности дает основание полагать, что регуляция направления поляризации иммунного ответа осуществляется клетками иммунной системы по аутокринному и паракринному механизмам при участии ряда факторов, в том числе витамина D [12].

При воздействии витамина D на моноциты выявлены следующие изменения в наборе макрофагальных медиаторов и поверхностных маркеров [7, 13, 14]:

- уменьшение экспрессии трех типов молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II: HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ);
- ингибция экспрессии TLR2 и TLR4 на их поверхности, что блокирует дальнейшие реакции врожденного иммунитета;
- снижение уровня костимуляторных молекул CD40, CD80, CD86, способствующих активации иммунного ответа;
- увеличение синтеза IL-10, снижение продукции IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ .

Такая закономерность, вероятно, связана с репрессией фенотипа M1 макрофагов, что сопровождается снижением их иммуногенного действия даже в присутствии провоспалительных стимулов (липополисахарида). Имеющиеся данные относительно обеднения поверхностными рецепторами косвенно говорят о направлении дифференцировки макрофагов в сторону толерогенного фенотипа M2.

Отмечено аналогичное влияние витамина D на дендритные клетки. После экспозиции с витамином D дендритные клетки уменьшали синтез IL-12, IL-23, тем самым снижая последующую активацию Th1- и Th17- лимфоцитов, играющих важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При этом синтез IL-10 и CCL22 (хемокин, лиганд C–C-мотива), ответственных за стимуляцию противоположных по эффектам субпопуляций лимфоцитов Th2 и Treg, возрастал [7, 13–15]. Витамин D снижает антигенпрезентирующую способность дендритных клеток за счет уменьшения экспрессии молекул MHC-II на их поверхности [16, 17], подавляет активацию циклооксигеназы-2 [18] и тормозит дифференциацию моноцитов в дендритные клетки и их созревание.

Этим может быть объяснено увеличение пула толерогенных дендритных клеток, ведь последний состоит частично из незрелых клеток [19].

Реакции приобретенного иммунного ответа также связывают с витамином D, хотя исследователи отмечают трудности при определении его прямого воздействия на Т- и В-лимфоциты, так как большинство эффектов проявляется опосредованно через антигенпрезентирующие клетки. Несмотря на это, было доказано, что количество VDR на CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах коррелирует со степенью их дифференцировки, что говорит о потенциальной восприимчивости Th к витамину D [20, 21]. Показано, что экспрессия VDR при активации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов может увеличиваться в 5 раз [22].

Влияние витамина D на Th лимфоциты оценивается неоднозначно. Вероятно, это связано с различиями в выборе лигандов для стимуляции клеток. Так, некоторые авторы отмечают снижение дифференциации Th0 в Th17 с уменьшением экспрессии IL-17 и IL-21 в них и снижение дифференциации Th0 в Th1 с уменьшением продукции типичных для Th1 провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12) [23, 24]. Добавление кальцитриола к CD4<sup>+</sup> Т-клеткам также ингибирует экспрессию IL-6 – кофактора, стимулирующего Th17 клетки, важные в развитии аутоиммунных заболеваний [25, 26]. Другие группы исследователей подчеркивали отсутствие действия витамина D на Th1 [27, 28].

При изучении реакции Th2 на стимуляцию после экспозиции с витамином D оказалось, что выброс противовоспалительных цитокинов IL-4, -5, -10 увеличился [23, 29]. Это может косвенно говорить о направлении дифференцировки Th0 в сторону толерогенных Th2. Многочисленные работы, изучавшие воздействие витамина D на Treg, показали, что пул Treg возрос, увеличилась продукция IL-10 [20, 27, 30, 31]. Вместе с тем продемонстрированные *in vitro* иммуномодуляторные эффекты витамина D, характеризующиеся поляризацией иммунного ответа в сторону Th2, в ряде случаев не находят подтверждения в исследованиях *in vivo*. Так, R. Jorde и соавт. изучали влияние различных доз витамина D на иммунные показатели здоровых взрослых ( $n=324$ ) [32]. Добровольцы молодого возраста были разделены на три группы, которые получали соответственно 20 000 МЕ витамина D в неделю, 40 000 МЕ витамина D в неделю или плацебо. Через год был исследован уровень цитокинов (IL-2, -4, -5, -10, -12, -13, -17, IFN- $\gamma$ ), молекул межклеточной адгезии-1, хемотаксического белка моноцитов-1, С-реактивного протеина, который не различался между сравниваемыми группами и с исходными значениями, также не было признаков поляризации Т-клеток в сторону Th2 типа.

Влияние 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> на гуморальное звено иммунитета описывается в виде ингибирования клеточной дифференцировки и пролиферации, сопровождающейся снижением синтеза IgG и IgM [33, 34].

Таким образом, несмотря на некоторые противоречивые данные, в целом иммунорегуляторная функция витамина D направлена на ингибирование компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, отвечающих за индукцию аутоиммунных реакций.

### Витамин D и аутоиммунные заболевания

Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что проблема недостаточности витамина D приобретает масштаб эпидемии и совпадает с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний [35]. Указывает ли этот факт на причинную связь между событиями, является предметом широкой дискуссии. Для некоторых аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита) характерна сезонность и географическая зависимость. Распространенность их выше в северных широтах и обратно пропорциональна УФ-освещенности, что косвенно может свидетельствовать об участии витамина D в манифестации этих заболеваний [36–40]. С каждым годом растет число публикаций, посвященных вопросам обеспеченности витамином D пациентов с аутоиммунными заболеваниями, влияния профилактического приема витамина D на риск возникновения патологии и лечебных доз витамина – на ее течение. В настоящее время обсуждается ассоциация недостаточности витамина D с развитием таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, воспалительные заболевания кишечника [41].

Ряд исследований, проведенных на животных моделях, продемонстрировал очевидное уменьшение иммунной прогрессии при введении витамина D или его метаболитов мышам с аутоиммунными заболеваниями [42–44]. Исследования с участием пациентов с аутоиммунной патологией не обнаружили столь же положительных согласованных результатов. В частности, в обзорных статьях М.А. Kriegel и соавт. [45] и А. Antico и соавт. [46], посвященных анализу уровня сывороточного витамина D и его метаболитов при ряде заболеваний аутоиммунного генеза, полученные результаты весьма неоднородны, и на их основе нельзя сделать однозначных выводов о корреляции концентрации витамина D в сыворотке крови с возникновением аутоиммунной патологии.

Так, наиболее очевидной оказалась связь между недостаточностью витамина D и развитием сахарного диабета I-го типа и рассеянного склероза. В первом случае уровень витамина D был ниже у пациентов с плохо контролируемым течением болезни, кетоацидозом, формирующейся нефропатией и тубулоинтерстициальными повреждениями. При рассеянном склерозе снижение уровня метаболита витамина D

ассоциировалось с прогрессивным течением, увеличением риска рецидива и инвалидности. Менее убедительной показана связь между снижением уровня витамина D и развитием таких заболеваний, как системная красная волчанка, склеродермия, болезнь Крона. При ревматоидном артрите в большинстве исследований, включенных в рассматриваемые обзоры, сывороточный уровень витамина D статистически значимо не различался в группах больных людей и здоровых.

Вместе с тем отдельные авторы демонстрируют положительное действие введения активного метаболита витамина D (альфакальцидиола) на течение ревматоидного артрита [47]. S. Patel и соавт. [48] выявили сильную обратную связь между исходным уровнем сывороточного 25(OH)D у пациентов с недавно диагностированным ревматоидным полиартритом (45% имели стаж заболевания менее года) и исходной активностью болезни (по шкале активности заболевания DAS28 и анкете состояния здоровья). Увеличение уровня 25(OH)D на каждые 10 нг/мл характеризовалось снижением DAS28 на 0,3 и уровня C-реактивного пептида приблизительно на 25%. Однако плазменная концентрация 25(OH)D не коррелировала с наличием аутоантител при ревматоидном артрите.

Интерес вызывают работы, посвященные изучению риска развития аутоиммунных заболеваний при профилактическом приеме витамина D в детском возрасте. Так, A. Antico и соавт. [46], проведя метаанализ, показали, что риск заболевания сахарным диабетом 1-го типа значительно ниже у детей, употреблявших витамин D в детстве, в сравнении с детьми, которые его не получали (суммарное отношение шансов 0,71, 95%, доверительный интервал 0,60–0,84). Кроме того, в исследовании было показано влияние сроков дотации витамина D на заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа. Так, возрастной период с 7 до 12 мес считается особенно благоприятным для профилактики болезни, поскольку именно тогда происходит становление реакций приобретенного иммунитета. Можно предполагать, что для других аутоиммунных заболеваний характерна подобная же зависимость. Данное заключение могло бы найти большое практическое применение, особенно в педиатрической практике.

Важным является и обнаруженная дозозависимость эффекта витамина D. Действующие рекомендации предполагают допустимое пороговое значение 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови не менее 20 нг/мл. Вместе с тем снижение уровня метаболита витамина D ниже 30

нг/мл стимулирует выработку паращитовидными железами паратгормона, что свидетельствует о недостаточности установленного «нормального» уровня витамина D [49–51]. Кроме того, недавнее исследование показало, что для осуществления иммунорегуляторной функции требуется поддержание порогового значения сывороточного уровня 25(OH)D<sub>3</sub> не менее 30 нг/мл, что достигается при использовании суточной дозы витамина D около 2000 МЕ [52]. Представленные данные поднимают вопрос о необходимости пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D. Актуальность этого вопроса связана еще и с глобальной распространенностью дефицита витамина D, в том числе и в нашей стране. Согласно данным A. Hossein-nezhad и M. Holick (2013), в России от 43 до 63% населения имеет уровень сывороточного 25(OH)D менее 20 нг/мл, что говорит о массовом дефиците витамина среди россиян [41]. Более того, недавнее многоцентровое исследование «Родничок», проводившееся на территории России, показало, что уровень витамина D  $\geq 30$  нг/мл имеет место лишь у 60% детей в возрасте 6–12 мес, менее чем у 30% детей 2-го года жизни и лишь у 13% детей 3-го года жизни [53, 54].

Таким образом, функции витамина D многообразны и разноплановы, а значит, его недостаток отразится на состоянии многих органов и систем организма, в том числе иммунной системы. Несмотря на это, нормы потребления витамина D разработаны с учетом лишь классических его эффектов на костную ткань. Для поддержания кальциевого и фосфорного баланса такого количества витамина D достаточно. Для реализации внекостных воздействий, в частности для регулирования иммунного ответа, указанных количеств может быть мало. В этой связи необходимо привлечь внимание научных сотрудников к проблеме пересмотра российских норм, касающихся рекомендуемого суточного потребления витамина D для различных географических районов России, особенно в группе детей с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний. Профилактический прием витамина D в адекватных для иммунорегуляторной функции дозах, возможно, внесет вклад в снижение распространенности аутоиммунных заболеваний или будет предпосылкой к менее выраженной тяжести патологического процесса. Одно из возможных решений данной проблемы – фортификация продуктов питания, в том числе предназначенных для детей первого года жизни.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Янковская Л.В. Современный взгляд на функции витамина D в организме человека и заболевания, ассоциирующиеся с его дефицитом. Рецепт 2013; (2): 118–127. [Yankovskaya L.V. The modern view of the functions of vitamin D in the human body and the diseases associated with its deficit. Retsept 2013; (2): 118–127. (in Russ)]
2. Abreu M.T. Measurement of vitamin D levels in inflamma-

- tory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut* 2004; (53): 1129–1136. DOI: 10.1136/gut.2003.036657.
3. *Lim W.C.* Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; (2): 308–315. DOI: 10.1038/necpgasthep0215.
  4. *Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: (11): 1174–1180. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1174.
  5. *Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R., Rimm E.B.* Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: (1): 136–141.
  6. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; (357): 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
  7. *Baeke F., Takiishi T., Korf H., Mathieu C.* Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: (4): 482–496. DOI: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
  8. *Baeke F., Korf H., Overbergh L., Van Etten E., Verstuyf A., Gysemans C., Mathieu C.* Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 1-2: 221-227. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037
  9. *Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G. et al.* Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; (170): 5382–5390.
  10. *Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Круглов С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Буданова О.П., Малышев И.Ю.* Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов. *Фундамент исследований* 2011; 11: (3): 536–539. [Lyamina S.V. Vedenikin T.Yu., Kruglov S.V. SHimshelashvili Sh.L., Budanova O.P., Malyshev I.Yu. Features phagocytosis and migration activity of alveolar macrophages M1 and M2 of phenotypes. *Fundamental Issledov* 2011; 11: (3): 536–539. (in Russ)]
  11. *Cassetta L., Cassol E., Poli G.* Macrophage Polarization in Health and Disease. *Sci World J* 2011; (11): 2391–2402. DOI: 10.1100/2011/213962.
  12. *Gottfried E., Rehli M., Hahn J., Holler E., Andreesen R., Kreutz M.* Monocyte-derived cells express CYP27A1 and convert vitamin D<sub>3</sub> into its active metabolite. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; (349): 209–213. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.034.
  13. *Kissa M., Czimmerer Z., Nagy L.* The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: (2): 264–286. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.044.
  14. *Peelen E., Knippenberg S., Muris A.H., Thewissen M., Smolders J., Tervaert J.W. et al.* Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review. *Autoimm Rev* 2011; (10): 733–743. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.05.002.
  15. *Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S. et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007; (178): 145–153.
  16. *Chung M., Balk E.M., Brendel M., Ip S., Lau J., Lee J. et al.* Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2009; 1: 420.
  17. *Lemire J.M.* Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Cell Biochem* 1992; 49: (1): 26–31. DOI: 10.1002/jcb.240490106.
  18. *Moreno J., Krishnan A.V., Swami S., Nonn L., Peehl D.M., Feldman D.* Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: (17): 7917–7925. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1435.
  19. *Maldonado R.A., von Andrian U.H.* How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol* 2010; (108): 111–165. DOI: 10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5.
  20. *Correale J., Ysraelit M.C., Gaitan M.I.* Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *J Brain* 2009; (132): 1146–1160. DOI: 10.1093/brain/awp033.
  21. *Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C.* Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010; (11): 344–349. DOI: 10.1038/ni.1851.
  22. *Mahon B.D., Wittke A., Weaver V., Cantorna M.T.* The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: (5): 922–932. DOI: 10.1002/jcb.10580.
  23. *Ikeda U., Wakita D., Ohkuri T., Chamoto K., Kitamura H., Iwakura Y. et al.* Alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett* 2010; (134): 7–16. DOI: 10.1016/j.imlet.2010.07.002.
  24. *Van Etten E., Mathieu C.* Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; (97): 1–2: 93–101. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
  25. *Xue M.L., Zhu H., Thakur A., Willcox M.* 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human corneal epithelial cells colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: (4): 340–345. DOI: 10.1046/j.1440-1711.80.4august.1.x.
  26. *Stockinger B.* Th17 cells: an orphan with influence. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: (2): 83–84. DOI: 10.1038/sj.icb.7100035.
  27. *Palmer M.T., Lee Y.K., Mayard C.L., Oliver J.R., Bikle D.D., Jetten A.M. et al.* Lineagespecific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem* 2011; (286): 997–1004. DOI: 10.1074/jbc.M110.163790.
  28. *Chang J.H., Cha H.R., Lee D.S., Seo K.Y., Kweon M.N.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Inhibits the Differentiation and Migration of T<sub>H</sub>17 Cells to Protect against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [Electronic resource]. *PLoS One* 2010; 5: DOI: 10.1371/journal.pone.0012925. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3ADOI%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012925> (accessed: 26.10.2013)
  29. *Mahon B.D., Gordon S.A., Cruz J., Cosman F., Cantorna M.T.* Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; (134): 128–132.
  30. *Baeke F., Korf H., Overbergh L., Verstuyf A., Thorrez L., van Lommel L. et al.* The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25 high CD127 low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* 2011; (186): 132–142. DOI: 10.4049/jimmunol.1000695.
  31. *Bartels L.E., Jorgensen S.P., Agnholt J., Kelsen J., Hvas C.L., Dahlerup J.F.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease. *Int Immunopharmacol* 2007; (7): 1755–1764. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.09.016.
  32. *Jorde R., Sneve M., Torjesen P.A., Figenschau Y., Gransson L.G., Omdal R.* No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2010; 50: (2): 175–180. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.12.006.
  33. *Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; (173): 2909–2912.
  34. *Linker-Israeli M., Elstner E., Klinenberg J.R., Wallace D.J., Koeffler H.P.* Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by

- SLE-derived PBMC. Clin Immunol 2001; 99: (1): 82–93. DOI: 10.1006/clim.2000.4998.
35. Van Belle T.L., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; (25): 617–632. DOI: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
  36. Ponsonby A.L., McMichael A., van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology 2002; 181–182: 71–78.
  37. Handel A.E., Handunnetthi L., Giovannoni G., Ebers G.C., Ramagopalan S.V. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2010; 17: (9): 1210–1214. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03003.x.
  38. Vieira V.M., Hart J.E., Webster T.F., Weinberg J., Puett R., Laden F. et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: a spatial analysis of the Nurses' Health Study. Environ Health Perspect 2010; 118: (7): 957–961. DOI: 10.1289/ehp.0901861.
  39. Ascherio A., Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. Semin Neurol 2008; 28: (1): 17–28. DOI: 10.1055/s-0036-1579693.
  40. Beretich B.D., Beretich T.M. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. Mult Scler 2009; 15: (8): 891–898. DOI: 10.1177/1352458509105579.
  41. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. Mayo Clinic Proc 2013; 88: (7): 720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
  42. Gregori S., Giarratana N., Smiroldo S., Uskokovic M., Adorini L. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes 2002; (51): 1367–1374.
  43. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinol 2005; (146): 1956–1964. DOI: 10.1210/en.2004-1322.
  44. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. J Nutr 1998; 128: (1): 68–72.
  45. Kriegel M.A., Manson J.E., Costenbader K.H. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. Semin Arthritis Rheum 2011; 40: (6): 512–531. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.009.
  46. Antico A., Tampoia M., Tozzoli R., Bizzano N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. Autoimmun Rev 2012; 12: (2): 127–136. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.007.
  47. Andjelkovic Z., Vojnovic J., Pejnovic N., Popovic M., Dujic A., Mitrovic D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: (4): 453–456.
  48. Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A., Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: (7): 2143–2149. DOI: 10.1002/art.22722.
  49. Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 2005; 135: (2): 317–322.
  50. Kinyamu H.K., Gallagher J.C., Rafferty K.A., Balhorn K.E. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. Am J Clin Nutr 1998; 67: (2): 342–348.
  51. Drinka P.J., Krause P.F., Nest L.J., Goodman B.M. Determinants of vitamin D levels in nursing home residents. J Am Med Dir Assoc 2007; 8: (2): 76–79.
  52. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: (1): 53–58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
  53. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.). Вопр соврем педиатрии 2014; 6: (13): 30–34. (Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Vitamin D deficiency in young children in Russia. Results of a multicenter cohort study RODNICHOK (2013–2014). Vopr sovrem Current pediatrics 2014; 6: (13): 30–34. (in Russ))
  54. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Майкова И.Д., Касьянова А.Н., Анисимов Г.С., Бобрышев Д.В., Евсеева Е.А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста: зависимость от вида вскармливания и дозы препаратов холекальциферола. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: (6): 68–76. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Majkova I.D., Kas'yanova A.N., Anisimov G.S., Bobryshev D.V., Evseeva E.A. Security with vitamin D of young children. Ros vestn perinatol i pediater 2016; 61: (6): 68–76. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76 (in Russ)]

Поступила 26.09.16

Received on 2016.09.26

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить

The authors confirmed the absence of conflicts of interest and financial support for the research, which should be reported