

УДК 577.161.2:612.017.1

С.В. МАЛЬЦЕВ¹, Н.В. РЫЛОВА²¹Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36²Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Витамин D и иммунитет

Мальцев Станислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, тел. (843) 236-20-84, e-mail: maltc@mail.ru

Рылова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО, тел. +7-917-039-733-93, e-mail: rilovanv@mail.ru

В статье представлены современные отечественные и зарубежные исследования, посвященные витамину D. Последние годы в оценке роли витамина D для профилактики и течения целого ряда широко распространенных заболеваний современного человека получены исключительно новые данные. Рассматриваются особенности его метаболизма и функции, влияние на иммунную систему. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что витамин D ингибирует адаптивный иммунитет, но способствует врожденному. Он подавляет пролиферацию клеток, при этом стимулирует клеточную дифференциацию. Однако механизмы действия витамина D на иммунную систему и его терапевтический потенциал при патологии требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: витамин D и его функции, рецепторы витамина D, иммунитет.

S.V. MALTSEV¹, N.V. RYLOVA²¹Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Vitamin D and immunity

Maltsev S.V. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Pediatrics with the course of outpatient pediatrics, tel. (843) 236-20-84, e-mail: maltc@mail.ru

Rylova N.V. — D. Med. Sc., Professor of the Department of hospital pediatrics with courses of postgraduate education and further vocational education, tel. +7-917-039-733-93, e-mail: rilovanv@mail.ru

This article presents the current domestic and foreign studies of vitamin D. In recent years there were received new data on assessing the role of vitamin D for the prevention and the course of a number of common diseases of a modern man. In this article consideration is given to peculiarities of its metabolism and function, the effect on the immune system. The present data indicate that vitamin D inhibits adaptive immunity, but contributes to innate. This vitamin inhibits cell proliferation, herewith stimulates cell differentiation. However, the mechanisms of action of vitamin D on the immune system and its therapeutic potential in case of pathology require further investigation.

Key words: vitamin D and its functions, vitamin D receptors, immunity.

...трудно избавиться от впечатления, что солнце является не только творцом и источником жизни на Земле, но и верховным регулятором, осуществляющим через гормональную систему продуцируемого им в коже витамина D постоянный контроль всех жизненно важных биохимических и физиологических процессов в организме человека. Спиричев В.Б. (2011)

Последние годы в изучении значения витамина D для профилактики и течения целого ряда широко распространенных заболеваний современного человека получены исключительно важные данные. С момента открытия двумя американскими учеными Гектором Де Лука и Антони Норманом гормонально активной формы — 1,25-дигидроксиэргостерола (табл. 1) — представ-

ления о его функциях кардинально изменились. «До сих пор вся история витамина D сводилась к изучению механизмов регуляции усвоения кальция и фосфора в костях. Но в последнее время мы обнаружили рецепторы, реагирующие на витамин D во множестве других тканей нашего организма. И теперь мы можем утверждать, что этот витамин уча-

стует также в производстве инсулина, регуляции иммунной и сердечно-сосудистой систем, развитии мускулатуры» — Энтони Норман.

Витамин D всегда относился к группе жирорастворимых витаминов. Но в отличие от всех витаминов он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку витамин D [2]:

- 1) биологически неактивен;
- 2) не является кофактором ферментов в отличие от большинства витаминов;
- 3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам;
- 4) путем метаболизации в организме превращается в активную — гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования;
- 5) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на тканях-мишенях [1, 3].

Рецепторы витамина D (VDR) функционируют минимум в 38 органах и тканях нашего организма. В этих органах-мишенях VDR работает в клеточных ядрах — в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома и в плазматических мембранах — как модулятор экспрессии генов и интенсивности целого ряда важнейших биохимических процессов [4]. Опосредованно, через свой рецептор, гормонально активная форма витамина D может вызывать целый каскад биологических эффектов, которые в своей совокупности благотворно влияют на здоровье человека [5]. В табл. 2 [4] представлены основные воздействия 1,25(OH)₂D₃ на физиологические системы организма.

Изменения и заболевания, описанные в таблице, могут быть связаны как с недостатком витамина D (VD), так и с дефектами образования или рецепции его гормональной формы. 25(OH)D₃ конвертируется в 1,25(OH)₂D₃ с помощью изофермента цито-

хрома P-450 CYP27A1 и митохондриального фермента CYP27B1, который находится не только в клетках проксимальных почечных канальцев, но и в других клетках организма — иммунных, эпителиальных, костной ткани, паратиреоидных желез (рис. 1) [6].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе и иммунокомпетентных клеток. Макрофаги и эпителиальные клетки имеют CYP27B1 и при наличии субстрата — 25(OH)D — синтезируют 1,25(OH)₂D. Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках) явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [7-9].

Витамин D оказывает оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов защиты и адаптивного иммунитета. 1,25(OH)₂D непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов и др. (рис. 2) [10].

Исследования, заложившие научные основы рассмотренных выше представлений, опубликованы в последнее десятилетие. В этих публикациях представлен большой объем данных, свидетельствующих, что недостаточная обеспеченность витамином D, характерна для основной массы населения умеренных географических широт (рис. 3) [11]. Отсутствие достаточного солнечного облучения существенно повышает риск целого ряда заболеваний, укорачивающих жизнь человека: онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, сахарного диабета и ряда других [5]. Согласно проведенным исследованиям, недостаточность VD зарегистрирована у половины населения мира [12].

Рисунок 1.
Метаболизм витамина D [6]

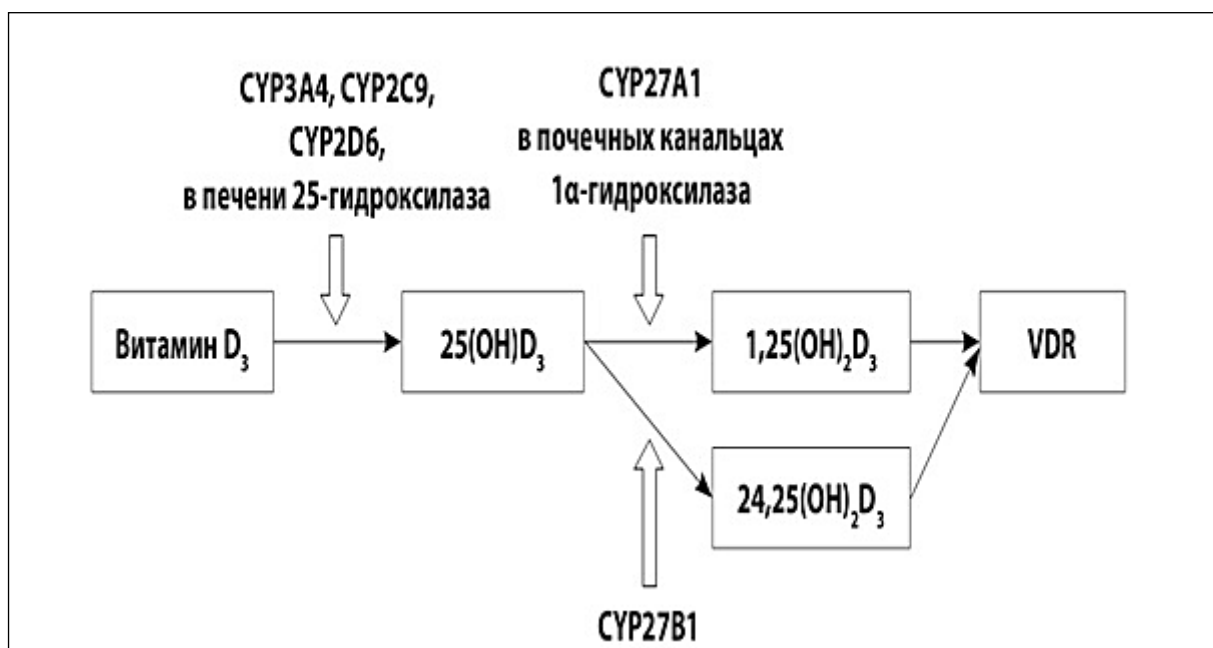


Таблица 1.
История открытия витамина D*

Год исследования	Авторы	Предмет открытия
Начало XX века (1913)	Мак-Коллум и его соавт.	Обнаружение «жирорастворимого фактора роста», способного оказывать антирахитическое действие, который впоследствии был назван витамином D
1924	Альфред Гесс	Некоторые виды пищи, облученные ультрафиолетовыми лучами, излечивают от рахита, это привело к возникновению теории существования провитамина — вещества, которое под действием УФО превращается в витамин; анализ облученных таким образом продуктов питания показал, что провитаминами являются стерины
1927	Гесс и Виндаус	Открытие эргостерина — витамина D1, представляющего собой смесь кальциферола и других стерinov. Чистый витамин — витамин D2, или кальциферол, — был получен при воздействии на эргостерин ультрафиолетового облучения
1932	Виндаус и соавт.	Провитамином является еще одно соединение — 7-дегидрохолестерин, названное витамином D3 (это имело самое большое значение, поскольку стерин образовывался естественным путем в организмах животных и человека)
60–80-е гг. XX века	Г. де Лука и соавт.	Детальное изучение метаболизма витамина D и описание его обменно-активных форм

Примечание: *По данным [1]

Таблица 2.
Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D, и характер вызываемых ими ответов [4]

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них 1,25(OH)2D3	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеомаляция, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышается риск рака простаты, молочной железы, прямой кишки, лейкемии и других видов рака
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т.ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза
β -клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертония; повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1 α -гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона и умственной деградации

Рисунок 2.
Влияние витамина D на адаптивный врожденный иммунитет [10]

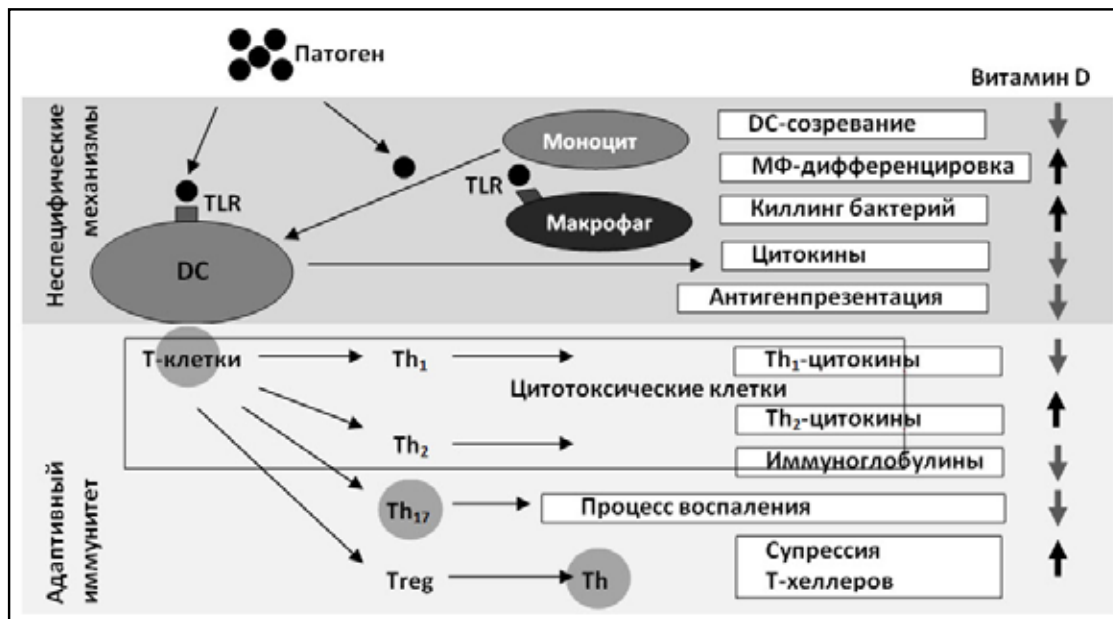
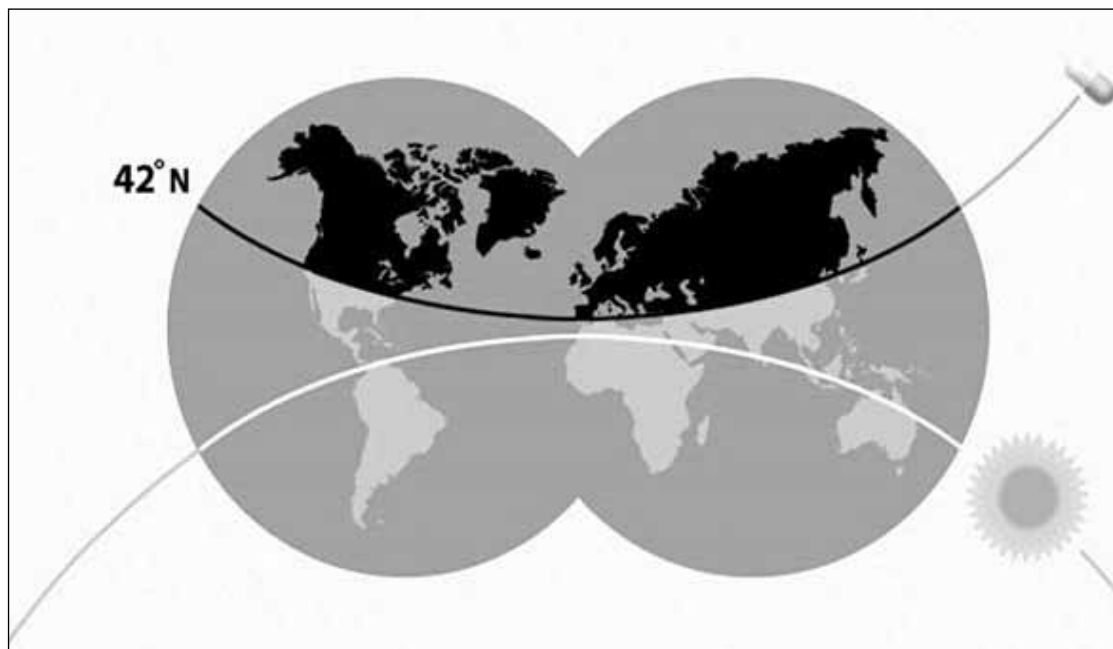


Рисунок 3.
*Географическая зона дефицита витамина D [11]



*С ноября по февраль вся область мира выше 42°N находится в зоне повышенного риска заболеваний, вызванных нехваткой витамина D

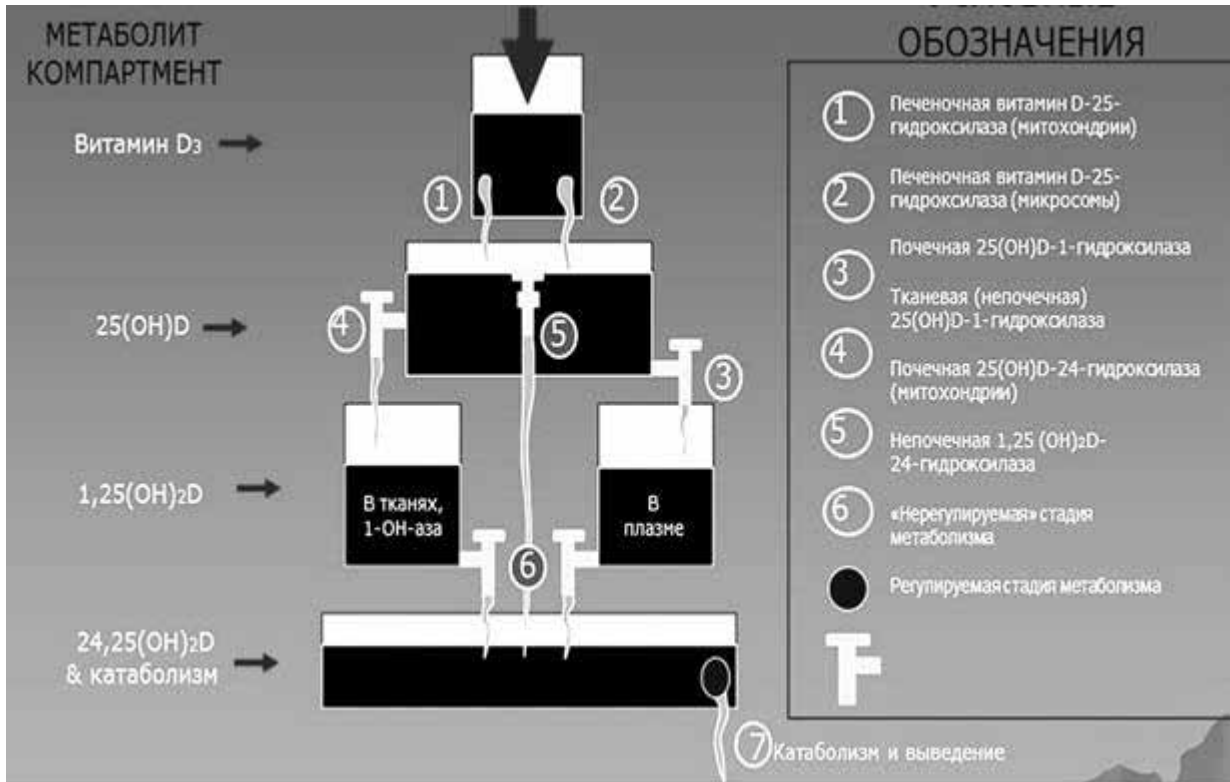
На рис. 4 [13] схематично изображен метаболизм витамина D в условиях его достаточного поступления. Если в организм поступает достаточное количество витамина D — его использование периферическими тканями не нарушается. Метаболизм витамина D в условиях его низкого поступления представлен на рис. 5 [13]. Для оценки содержания витамина D в организме человека служит 25(OH)-D₃. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет оценить недостаточность витамина D. Определение уровня активного метаболита витамина D-1,25(OH)₂-D₃ не

имеет диагностического значения, поскольку он обладает весьма коротким периодом полувыведения, а у 25(OH)-D₃ он составляет 2-3 недели.

Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя взаимодействие иммунных клеток посредством цитокинов. Иммуносупрессия VD открыла новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов. Дефицит витамина D повышает риск развития аутоиммунных болезней и среди них сахарный диабет

Рисунок 4.

***Метаболизм витамина D в условиях его достаточного поступления [13]**



*Уровень синей «жидкости» в сосудах отражает относительную концентрацию каждого метаболита, изображенного на схеме

Рисунок 5.

Метаболизм витамина D в условиях его дефицита [13]

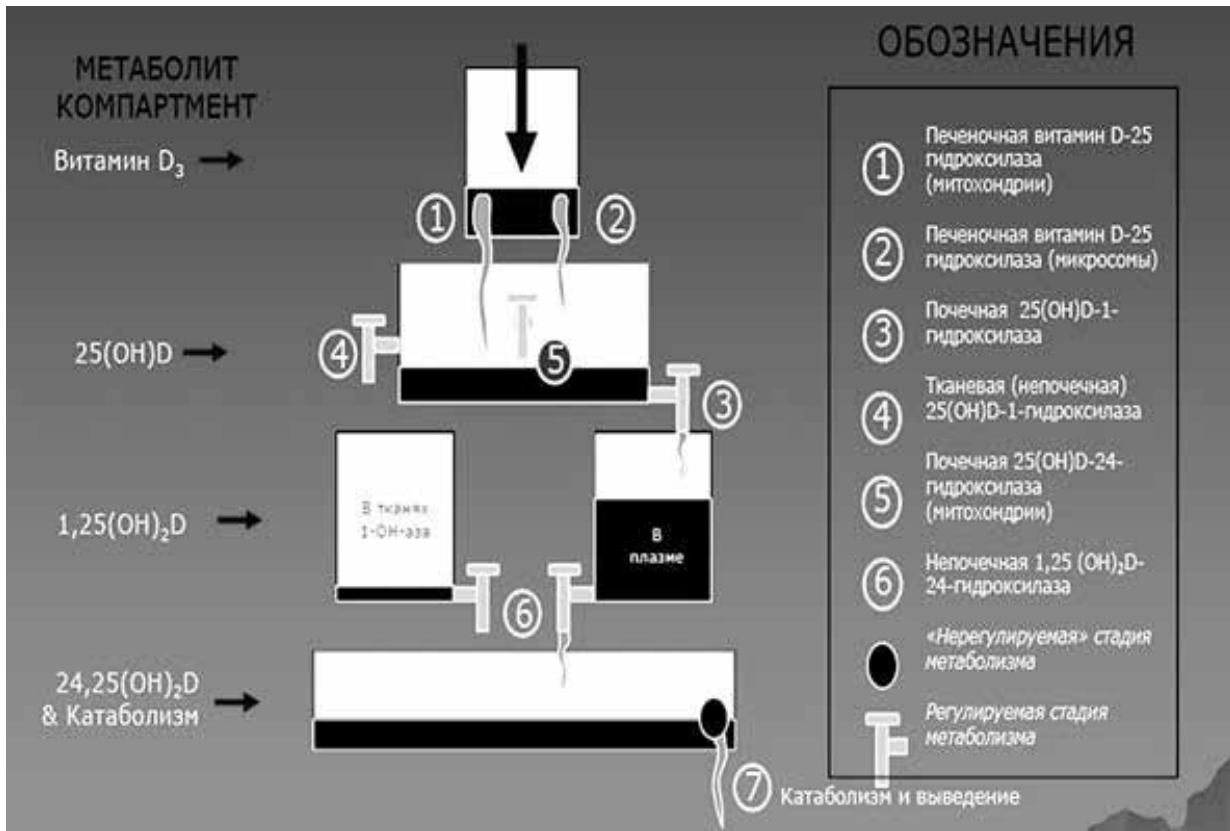
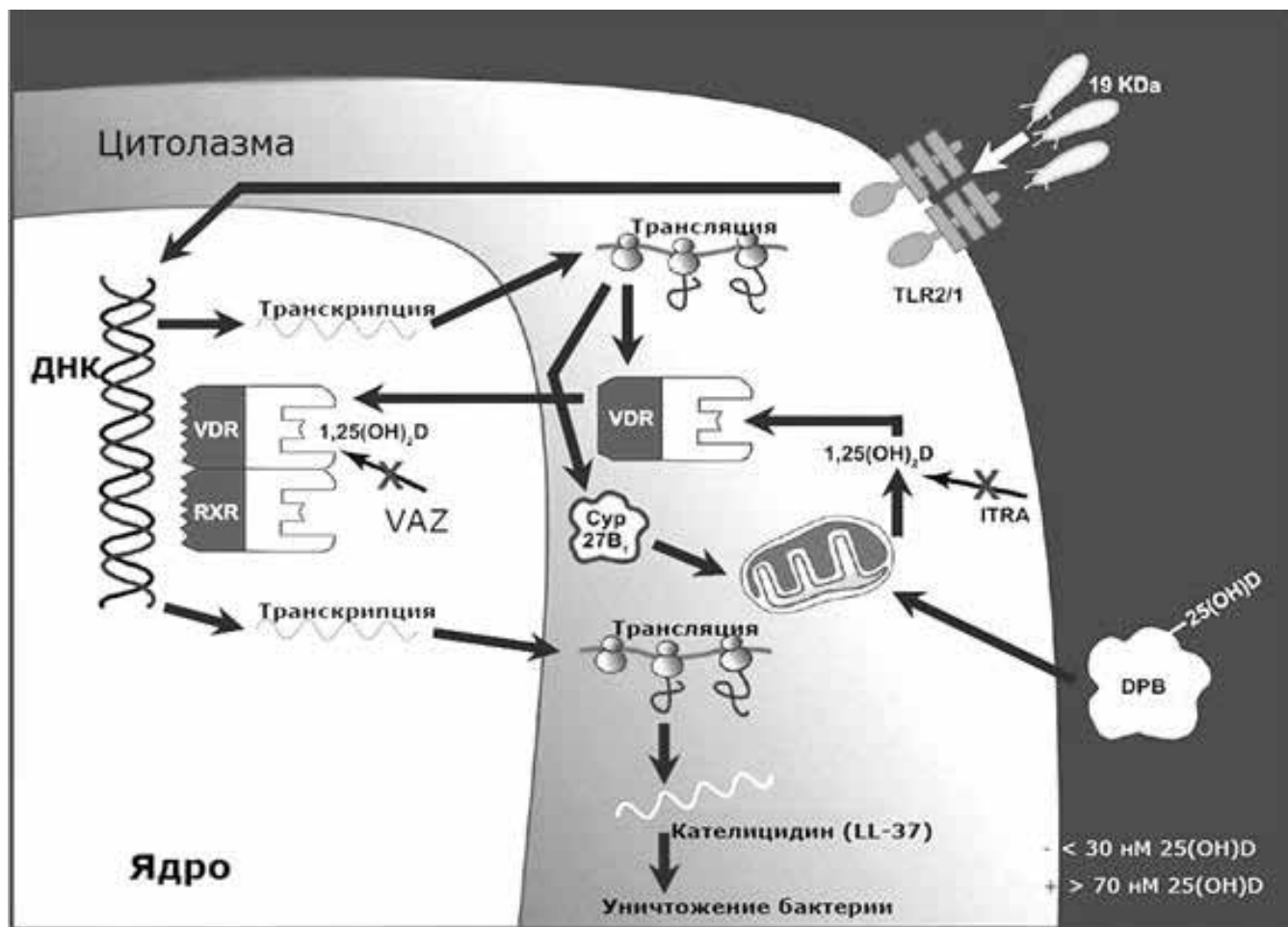


Рисунок 6.
Геномные механизмы, опосредующие действие витамина D [14]



1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировку активность VD позволила предположить роль этого гормона в подавлении неопластических процессов (рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, яичников, простаты).

В последние годы ученые сканировали участки генома человека, опосредующие действие витамина D. Открыто множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, называемые VDRE (vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR. Это гены, кодирующие пептиды кателицидин и дефензин. Данные вещества обладают широкой противомикробной активностью (рис. 6) [14]. По существу, это природные антибиотики активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов. Бета-клетки поджелудочной железы также имеют рецепторы к VD. Витамин D необходим для нормального производства и секреции инсулина. Влияние 1,25(OH)2D3 на бета-клетки способствовало подавлению секреции хемокинов, которые обладают деструктивным влиянием на бета-клетки. Обследование 129 детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, проведенное в Швейцарии, показало, что у 87% из них уровень 25(OH)D был ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл), в то время как у 60,5% он оказался ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) [15].

Следует отметить, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, в сравнении со здоровыми клетками того же органа, отмечается местное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный протективный характер. Витамин D является иммуномодулятором: моноциты и макрофаги, представляющие липополисахариды или микобактерии туберкулеза, находятся под регуляцией генов VDR и α1-гидроксилазы. Повышение продукции 1,25(OH)2-витамина D приводит к синтезу кателицидина. Когда уровень 25(OH)-витамина D менее 20 нг/мл, данный иммунный ответ не инициируется.

Убедительные доказательства, полученные на основании эпидемиологических данных и результатах лабораторных исследований, а также исследований на животных, свидетельствуют, что витамин D играет важную физиологическую роль в нормальном функционировании иммунной системы. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что витамин D ингибирует адаптивный иммунитет, но способствует врожденному. VD подавляет пролиферацию клеток, при этом стимулирует клеточную дифференциацию. Однако механизмы действия VD на иммунную систему и его терапевтический потенциал при патологии требуют дальнейшего изучения. Профилактика дефицита витамина D способствует не только оптимизации минерального обмена, но и снижению риска формирования многих хронических заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей // Педиатрия. — 2008. — № 87 (4). — С. 124-130.
2. Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б., Никитина Н.В. Перспективы изучения биологической роли витамина D // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 2. — С. 122-131.
3. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 17 (7). — С. 477-486.
4. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future // Exp. Biol. Med. — 2010. — Vol. 235 (9). — P. 1034-1045.
5. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113-119.
6. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D // Trends Biochem Sci. — 2004. — Vol. 29 (12). — P. 664-673.
7. Yu S., Cantorna M. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development // Proc Natl Acad Sci USA. — 2008. — Vol. 105. — P. 5207-5212.
8. Yang S., Smith C., Prah J., Luo X. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo // Arch Biochem Biophys. — 1993. — Vol. 30. — P. 98-106.
9. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // Endocr Rev. — 2005. — Vol. 26. — P. 662-687.
10. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов // Здоровье ребенка. — 2012. — № 1 (36). — <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>
11. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — № 2. — С. 4-9.
12. Захарова И.Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — № 12 (2). — С. 20-25.
13. Кишкун А.А. Витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 10. — С. 38-45.
14. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways // Curr. Osteoporos. Rep. — 2009. — Vol. 7. — P. 58-63.
15. Janner M., Ballinari P., Mullis P.E., Fluck Ch.E. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes // Swiss Med. Wkly. — 2010. — Vol. 140. — P. 1309.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ТОКСИКОЗ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫЗЫВАЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ

Токсикоз у беременных вызывает дефицит магния, выяснили американские специалисты. Известно, что магний оказывает немаловажное влияние на физическое состояние беременных.

Достаточное употребление магния препятствует появлению токсикоза (болезненного состояния, обусловленного действием на организм экзогенных токсинов или вредных веществ эндогенного происхождения). Для того чтобы побороть признаки тошноты, необходимо употреблять в больших количествах продукты, имеющие в своем составе магний, такие как, например, кешью, миндаль, фасоль, шпинат, авокадо.

«Токсикоз является основным спутником женщин во время беременности», — отмечает доктор Жаклин Бенкс (Juklin Benks), ведущий автор работы. «Только правильное питание поможет облегчить состояние беременной». Дефицит магния в организме беременных объясняется постоянными стрессовыми состояниями, а также гормональными перестройками. Беременные женщины, для лучшего усвоения полезных веществ обязательно должны употреблять витамины D, B6, B12.

Ученые советуют беременным включить в свой рацион спаржу, брокколи, сладкий картофель, лосось, говядину и мясо птиц. Все эти продукты насыщены полезными веществами, а также содержат витамин B6. Однако помимо витаминов необходимо также употреблять жиры, которые отвечают за возникновение гормонов, и холестерин, отсутствие которого способствует появлению тошноты, а также может привести к появлению патологии у ребенка. Авторы советуют употреблять пищу мелкими порциями, но часто и есть как можно больше фруктов и овощей.

Распространенность раннего токсикоза настолько велика, что очень часто его симптомы считают классическими признаками беременности, в то время как развитие токсикоза свидетельствует о нарушении механизмов регуляции обмена веществ и поведенческих реакций в организме беременной женщины, а это значит, что основы раннего токсикоза патологические.

Факторами риска развития ранних токсикозов у беременных являются недосыпание, переутомление, нерациональное питание, курение, злоупотребление алкоголем.

Источник: Medlinks.ru