

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 577.27:161.2+616.24-002.5

*И. В. Беляева, А. В. Николаев,
Л. П. Чурилов, П. К. Яблонский*

КАТЕЛИЦИДИНЫ, ВИТАМИН D И ТУБЕРКУЛЕЗ

В научной литературе последних лет изобилуют заглавия: «Врожденный иммунитет: десятилетиями игнорированный, но не забытый» [1]; «Назад в будущее: новый взгляд на “старый” витамин D» [2]; «Иммунитет в стиле ретро» [3] и т. п. Интерес к механизмам врожденного иммунитета (палеоиммунитета) резко возрос.

Среди его эффекторов внимание привлекают эндогенные антибиотические антимикробные пептиды (АМП). Их небольшие молекулы амфипатичны, то есть имеют гидрофобные области и гидрофильные участки ($\geq 30\%$), с положительным зарядом [4]. Охарактеризовано более 1000 АМП, причем первые из них у животных¹ были обнаружены еще в 1980 г. у инфицированной гусеницы шелкопряда *Hyalophora cecropia* и названы цекропинами [6]. АМП способны быстро инактивировать инфекционные агенты [7–11]. Млекопитающие располагают разнообразными комбинациями АМП, синтезируемыми, в основном, нейтрофилами в местах микробной инвазии. Локальный защитный эффект АМП как аутокоилов воспаления при проникновении в кровоток дополняется и усиливается системным биорегуляторным гормоноподобным действием [12–15]. Два главных семейства АМП млекопитающих — дефензины² [16] и кателицидины [17].

Беляева Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; e-mail: irina.believa5@gmail.com

Николаев Алексей Владимирович — аспирант, врач-рентгенолог, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: aleknik@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологии, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: elpach@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

¹ После выделенного З. В. Ермольевой и Л. К. Веладинской в 1949 г. из молок осетра белка экмолина (трипротамина) [5].

² Ряд отечественных авторов рекомендует написание «дефензины», мы вместе с другими авторами следуем правилам русской фонетики.

© И. В. Беляева, А. В. Николаев, Л. П. Чурилов, П. К. Яблонский, 2013

Строение кателицидинов

Кателицидины крайне гетерогенны, содержат от 12 до 80 аминокислотных остатков и имеют разнообразную, но однотипную (рис. 1) структуру [9, 18]. Все различающиеся по структуре молекулы хранятся в клетке в непротессированной форме пре-пропептидов [9, 12]. Каждая последовательность АМП присоединена к консервативной N-терминальной области из ~100 остатков. Она известна как «кателиновый домен». Кателин — акроним: **cathepsin L inhibitor**. Кателицидин человека имеет молекулярную массу 18 kDa и обозначается hCAP-18 (**human cathelicidin antimicrobial peptide**), он служит главным белком специфических (не содержащих пероксидазы) гранул нейтрофилов [9, 12, 14]. Каждый член семейства кателицидинов называется индивидуально, так пептиды семейства кателицидинов у свиньи, выделенные В. Н. Кокряковым и соавт. [9], — именуют протегрины и профенины. В некоторых случаях используются акронимы (например, CRAMH, BMAP) или буквенные символы ключевых аминокислотных остатков с их числом (LL-37, PR-39). Пептиды семейства кателицидинов обнаружены у всех исследованных видов млекопитающих [9, 12].

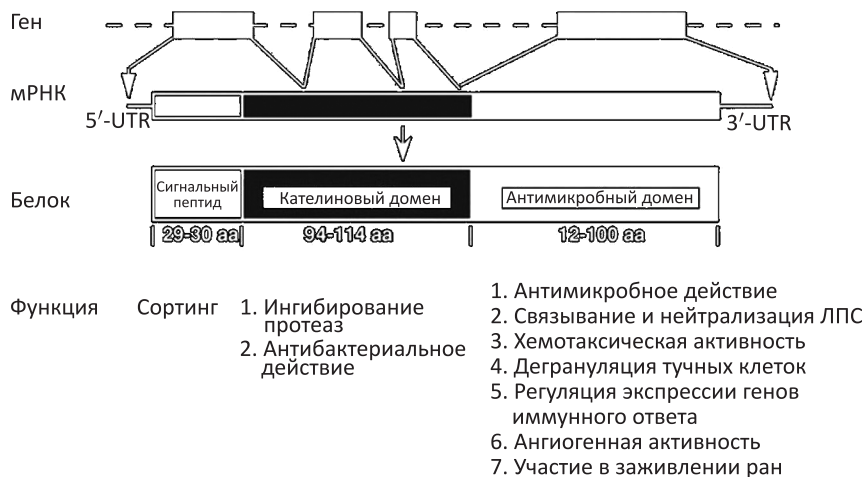


Рис. 1. Строение и функции кателицидинов:
aa — аминокислотные остатки (по [9]).

Кодирование, синтез и процессинг кателицидинов

Кателицидины кодируются генами из 4 экзонов (у человека — хромосома 3). Первый кодирует сигнальный пептид, необходимый для сортировки (часть пре-), состоящий из 29–30 аминокислотных остатков, экзоны 2 и 3 кодируют кателиновый домен (часть про-) из 94–114 остатков. Экзон 4 кодирует «антимикробный домен» — зрелый пептид, из 12–100 аминокислот, его активный фрагмент из 37 аминокислот известен как LL-37 [9, 14, 19]. Кателинсодержащие пропептиды синтезируются в костном мозге и хранятся в лишенных миелопероксидазы гранулах нейтрофилов

[20]. Процессинг происходит в области присоединения домена кателина в каждом пропептиде [17]. Упакованные в гранулы, АМП не вредоносны для микробов [21]. Пропептиды и процессирующие их ферменты в нейтрофилах разделены, что предупреждает активацию [22]. Инфекционные или воспалительные стимулы вызывают экзоцитоз секреторных и азурофильных гранул (или фагоцитоз), после чего кателин (сам по себе обладающий антипротеазной активностью) протеолитически отщепляется эластазой [21, 22]. Кателицидины могут активироваться и другими энзимами: hCAP-18 чувствителен к сериновой протеиназе 3 [23], протеин hCAP-18 эпидидимального происхождения расщепляется гастриксином (пепсином С) при контакте с вагинальной жидкостью [24].

Кателиновый домен и кателицидин человека

Кателицидины инактивируют *in vitro* разнообразные бактерии, грибы и оболочечные вирусы, а также некоторых простейших [18, 25]. Кателин также приобретает антибактериальные свойства после отделения от холопротеина [26]. Рекombинантный кателин в исследованиях *in vitro* эффективен при концентрации 16–32 μM против штаммов бактерий, устойчивых к LL-37. Таким образом, два пептида из состава одного холопротеина проявляют комплементарную антимикробную активность [26]. Механизм ее у кателина не такой, как у катионных АМП, так как первый не имеет положительного заряда, и их структуры не похожи.

Человеческий кателицидин (hCAP-18/LL-37) вначале открыт как нерасщепленный холопротеин hCAP-18: в ране и в экссудате волдырей [27], фагосомах [23], коже при atopическом дерматите [28], семенной жидкости [29]. Плазма содержит в норме 1,2–1,8 мг/л hCAP-18, он связан с липопротеинами [10–12, 30]. Возможно, кателин защищает пептид hCAP-18 от деградации в среде, богатой протеазами [31]. Идентифицировано ~30 членов семейства кателицидинов у позвоночных [32]. Кателицидины, имеющие С-терминальный пептид α -спирального типа, присутствуют у всех млекопитающих, у каждого вида только один тип: у человека (hCAP-18/LL-37), мышей (CRAMP), крыс (rCRAMP) [10–12]. Кателицидин hCAP-18/LL-37 вырабатывается в различных клетках крови: нейтрофилах и их предшественниках, НК, $\gamma\delta\text{T}$ -клетках, В-клетках, моноцитах, а также в мастоцитах. Ген hCAP-18 экспрессируется и в эпителии воздухоносных путей, рта, языка, пищевода, кишечника, маточной шейки и влагалища, в кератиноцитах, потовых, слюнных железах, яичках и их придатках [10–12]. LL-37 играет роль местного фактора ранней защиты. В ответ на инфекцию или повреждение активируется ген hCAP-18 [28, 33]. Низкая экспрессия генов hCAP-18 и бета-дефензина-2 (HBD-2) обнаружена у пациентов с atopическим дерматитом, что объясняет их повышенную восприимчивость к кожным инфекциям [28]. Дефекты в экспрессии, функции или процессинге кателицидина обнаруживают при atopическом дерматите (в запуске синтеза) и аспе rosacea. Это коррелирует с экзематозными осложнениями прививок [11]. Псориаз, напротив, характеризуется избыточной экспрессией кателицидина [34], который, как полагают, сочетает в этом случае эффекторные и дизрегуляторные функции [35]. При аспе rosacea нарушен процессинг кателицидина: на поверхности кожи калликреиновые сериновые протеазы не образуют его из пропептида [34, 36]. Мыши с отсутствующим геном кателицидина CRAMP более восприимчивы к стрептодермии, чем контрольные [37].

Перенос гена hCAP-18/LL-37 в дыхательные пути мыши уменьшает бактериальную обсемененность и воспалительный ответ при синегнойной инфекции [38]. Его гиперэкспрессия помогает выжить мышам, которым ввели липополисахарид (ЛПС) или *E. Coli* на фоне действия D-галактозамина, сенсibiliзирующего животных к летальному эффекту фактора некроза опухолей- α (ФНО α) [39]. Видимо, LL-37 обеспечивает не только клиренс бактерий, но и системную протекцию против общих токсико-септических эффектов. Действие LL-37 может быть опосредовано связыванием ЛПС и его нейтрализацией [40]. Низкая экспрессия кателицидина LL-37 сопровождается повышенной восприимчивостью к лейшманиозу [41]. Отсутствие экспрессии hCAP-18 при болезни Костмана, с ее тяжелой нейтропенией, коррелирует с наличием хронического периодонтита [42]. Кателицидины мыши CRAMP и человека LL-37 в исследованиях *in vitro* убивали *E. coli* штамма O157:H7. Делеция гена кателицидина у мышей (*Camp*^{-/-}) приводила к утрате устойчивости к этому штамму [43]. Гипокателицидинемия зафиксирована при шигеллёзе и хронических кожных язвах, а гиперкателицидинемия — при кожных ранах, ряде инфекционных (остроконечные кондиломы, обыкновенные бородавки, пневмонии новорожденных) и иммунопатологических (саркоидоз) заболеваний [11].

Механизмы прямого антимикробного действия кателицидина

Общим механизмом для АМП служит повреждение клеточной мембраны патогена с образованием пор. Взаимодействие катионных пептидов и отрицательно заряженных липидов микробной стенки обеспечивает адгезию АМП на мембране. Гидрофобные участки важны для взаимодействия с холестерином мембраны, гидрофильные — для электростатического взаимодействия с кислыми фосфолипидами. Кателицидин LL-37 проникает в клетку [14, 44–47]. Такие пептиды в липидном окружении принимают конформацию α -спирали [45, 47], а это важно, чтобы «пронизать» мембрану клетки-мишени [14]. Свойство амфифильности АМП означает, что заряженные и незаряженные группы аминокислот расположены по разные стороны молекулы. «Пептид как бы сжал весь заряд в кулак, чтобы поразить мишень — клеточную мембрану бактерии» [3]. На искусственных моделях для разных АМП сформулированы модель «бочарной клепки» (агрегат-канал) и модель «червоточины» (тороидная структура) — как способы преодоления мембран [14, 48, 49]. Однако у живых бактерий *E. Coli* эффект порообразования был незначительным: видимо, *in vivo* АМП вызывают временный разрыв клеточной мембраны без ферментативного разрушения [48]. Проникая в клетку, они расстраивают ионные и иные градиенты, что нарушает окислительное фосфорилирование, а затем и другие витальные функции [9].

Непрямые антимикробные и биорегуляторные эффекты АМП

Функции кателицидинов гораздо сложнее и многочисленнее, чем предполагалось первоначально. «Модулятор», «реостат» — термины, которыми обозначают роль кателицидина LL-37, способного проявлять про- и противовоспалительные, иммуностимулирующие и иммуносупрессорные свойства [1, 4, 9, 13, 14, 50–52].

Хемотактическая активность кателицидина состоит в том, что LL-37 вызывает избирательную миграцию моноцитов, нейтрофилов и CD4+ Т-лимфоцитов крови. Он стимулирует выработку хемокинов иммунными, эпителиальными клетками и фибробластами [53]. Хемотактическая активность LL-37 зависит от связывания с формилметионин-пептид-подобным рецептором 1 (FPRL1) [54, 55], спаренным с рецептором G-белка. LL-37 вносит вклад в иммунный ответ, привлекая воспалительные и иммунные клетки. Через активацию того же рецептора на нейтрофилах он оказывает *антиапоптотическое действие* [56] и *стимулирует ангиогенез* при действии на эндотелиальные клетки [57], способствуя заживлению ран [11]. LL-37 является хемоаттрактантом для перитонеальных мастоцитов крысы [58], вызывает Ca²⁺-зависимое высвобождение ими гистамина и других медиаторов воспаления [59]. Связыванием ЛПС LL-37 обусловлен защитный эффект кателицидина при сепсисе и токсико-септическом шоке. У другой группы АМП, дефензинов, зарегистрированы даже антистрессорные эффекты, связанные с подавлением ими ответа на АКТП [9]. Вопрос о системных эффектах АМП, этих, прежде всего, юкта-, пара- и аутокринных биорегуляторов, важен для понимания закономерностей параллельного протекания в больном или травмированном организме различных местных и системных типовых патологических процессов: воспаления, стресса, ответа острой фазы, иммунного ответа, лихорадки и др. Стереотипы, связанные с каждым из них, могут толкать систему в противоположных направлениях, вызывая вместо суммы саногенных эффектов патогенные *конфликты управляющих программ* [60] или, по терминологии Г. Н. Крыжановского, *дизрегуляторную болезнь* [61]. Сообщалось о повышенной экспрессии LL-37 при аутоаллергических болезнях: ревматоидном артрите, системной красной волчанке [62], о его участии в патогенезе системной красной волчанки путем формирования комплекса с собственной ДНК и активации дендритных клеток [63].

Кателицидины могут проявлять противовоспалительные свойства при иммунопатологических воспалительных заболеваниях, например, язвенном колите (см. ниже) [64–66]. Они *обеспечивают связь между врожденным и приобретенным иммунитетом*, многосторонне влияя на экспрессию генов иммунного ответа: в том числе, на все стадии дифференцировки и функции Т-клеток, активность дендритных клеток и секрецию ряда цитокинов (в частности, интерферона- γ), способствуя тем самым поляризации лимфоцитов по пути, ведущему к T_{H1} [67, 68]; могут изменять Т- и В-клеточные ответы [69]. Дуализм биологических функций кателицидинов связан, как полагают, с использованием ими различных сигнальных путей и разным перmissивным фоном, определяемым другими регуляторами [4]. Важны и концентрационные закономерности: подобно другим АМП они проявляют выраженные микробицидные и даже цитотоксические эффекты в микро- и миллимолярных концентрациях, в то время как для ряда других функций (дегрануляции тучных клеток, ингибирования протеаз, хемотактической, иммуномодулирующей активности) достаточно куда меньших концентраций, вплоть до наномолярных [9]. В зависимости от оптимальной барьерной функции очагов воспаления или, наоборот, ее нарушения, масштабы и результат общего действия АМП могут отличаться и вести к разным исходам [60]. *Неоднозначная активность кателицидинов проявляется и в отношении опухолевого роста*: протективное действие [15, 70, 71]; но и стимулирование развития метастазов рака груди при трансгенной сверхэкспрессии hCAP18 [72].

Гранулематозное воспаление: компромисс особых стратегий патогена и хозяина

Ключевым звеном патогенеза многих инфекционных и аутоиммунных заболеваний служит хроническое гранулематозное воспаление, управляемое медиаторами замедленной гиперчувствительности. Поэтому они имеют общие черты, сходное течение, а порой трудно дифференцируются между собой и плохо лечатся, с чем и связаны некоторые проблемы фтизиатрии и смежных областей здравоохранения. Еще Х. Цинссер в 1926 г. обратил внимание на то, что процесс, условно именуемый в аллергологии «гиперчувствительность замедленного типа», служит облигатным компонентом практически любой хронической инфекции с персистенцией возбудителя в организме [73]. Но аналогичный процесс протекает и при заболеваниях, об инфекционной этиологии которых нет однозначных данных: тироидите Хасимото, ревматоидном артрите, саркоидозе, узелковом периартериите и мн. др. Возникает вопрос об этиологической и/или патогенетической связи подобных инфекций и аутоаллергии [74]. Свидетельства провоцирующей роли микроорганизмов при незаразных иммунопатологических болезнях, рассмотренные нами в главе недавней книги [75], столь многочисленны, что растущим признанием пользуется афоризм Шёнфелда-Роуза: «Все является инфекционным, пока не доказано обратное» [74]. По нашему убеждению, решающим здесь является соотношение врожденного и адаптивного иммунитета, складывающееся в условиях *контриммунного ответа* возбудителя против иммунной системы хозяина. Своеобразная реакция адаптивного иммунитета на антиген, ведущая к формированию гранулемы, зависит от «эндоцеллюлярного» характера возникновения и транспортировки самого антигена. Эндоцеллюлярными считаются те антигены, которые попадают на конвейер антигенпредставляющего механизма изнутри клетки, через эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, а не путем классического фагоцитоза (рецепторного эндоцитоза). Они не обязательно должны быть своими, чужеродность также не имеет решающего значения. Важен факт сборки и персистенции антигена внутри антигенпредставляющих клеток. Тогда он вовлекает нелизосомальные внутриклеточные механизмы транспорта и обработки, включая протеасомы, АВС-белки и иммунопротеасомы. Итогом является презентация с участием белков *ГКГС I класса*, а значит — ответ со стороны, преимущественно, Т-хелперов 1-го типа и CD8+ -лимфоцитов. Иначе транспортируются и взаимодействуют с клеточными компонентами антигены (безразлично, свои или чужие), попавшие в клетку извне с помощью рецепторного эндоцитоза, в том числе — его наиболее энергозатратной разновидности, фагоцитоза. И если возбудитель мертв или не может после фагоцитоза ускользнуть от быстрого действия микробицидных механизмов *врожденного иммунитета* — то для его антигенов не остается иного пути презентации системе иммунитета адаптивного, кроме маршрута, проходящего через кислые эндосомы и выводящего на белки *ГКГС II класса*. В этом случае на него отвечают, в основном, CD4+ Т-лимфоциты, главным образом, T_{h2}, а также В-клетки. Результирующий адаптивный иммунный процесс идет по рельсам продукции циркулирующих иммуноглобулинов, без значительного гранулематозного компонента. Конечно, в реальности часть возбудителей (даже таких, как классические внутриклеточные паразиты) всегда погибает, а их антигены эндоцитируются и презентуются именно экзоцеллюлярным путем. Поэтому какой-то иммуноглобулиновый компонент есть в адаптивном

иммунитете к любой, даже хронической внутриклеточной инфекции. Но важно, что определенная группа бактерий, простейших, вирусов и грибов обеспечивает себе *длительное персистирование в захвативших их клетках*, с синтезом своих белков, а иногда — даже размножением. Это создает для них очень значительное превалирование презентации по первому пути. Гранулематозному хроническому воспалению будет при них принадлежать преобладающая роль [76], а их доступность для эффекторов гуморального адаптивного иммунитета (антител и комплемента) будет весьма ограничена: ведь доказано, что в клетки легко проникают лишь антитела определенной, в частности, антихроматиновой специфичности [75]. От остальных клетка может служить убежищем. Именно в силу рассмотренных выше особенностей стратегии адаптивного иммунитета убитые вакцины несопоставимо менее эффективны при туберкулезе или иных хронических внутриклеточных инфекциях, чем живые. Механизмы врожденного иммунитета (АМП, в частности, кателицидин, а также эндогенные окислители и системы их производства) принципиально могут сокращать время внутриклеточной жизни патогенов до такой степени, чтобы снизить интенсивность и длительность гранулематозного процесса. При этом, правда, будет усиливаться системное действие медиаторов воспаления, особенно ФНО α , направляющего формирование гранул, и течение процесса должно обостряться, с картиной «общей интоксикации», на деле представляющей собой гиперергическое системное действие медиаторов воспаления. В то же время возбудители, обладающие способностью к внутриклеточному персистированию, развили контриммунные механизмы, направленные против врожденного и адаптивного иммунитета. Они ведут дело к стертому, хроническому течению болезни. Что касается адаптивного иммунитета — стратегия контриммунного ответа возбудителя направлена на «перевод стрелки». Один из важнейших контриммунных механизмов — антигенная мимикрия, когда секвенциальные антигенные детерминанты патогена и хозяина похожи (в чем нет ничего исключительного — так как разнообразие секвенциальных детерминант ограничено эволюционным оппортунизмом живых существ, имеющих общих предков, а также неограниченной комбинаторикой аминокислот в коротких пептидах). В связи с антигенной мимикрией длительное персистирование внутриклеточных патогенов будет вызывать аутоиммунные реакции по механизму перекрестного аутоиммунитета (пример — аутоиммунные осложнения при боррелиозах или при саркоидозе, который закономерно сочетается с аутоиммунным полиорганным синдромом, включая тиреоидит Хасимото) [75–78]. Что же до врожденного иммунитета — стратегия контриммунного ответа патогенов направлена на его инактивацию за счет блока ключевого звена. В последнее время показано, что таковым у высших приматов и человека служат *витамин-D-зависимые рецепторы (VDR)*.

Витамин D как регулятор взаимоотношений палео-, нео- и аутоиммунитета при туберкулезе

Совершенно особенную роль кателицидин LL-37 играет в защите организма человека от туберкулеза, поражающего не менее 10 млн и убивающего примерно 2 млн людей ежегодно. Появление устойчивых ко многим лекарственным препаратам штаммов микобактерий еще более осложняет проблему. До 95% зараженных длительно пребывают в состоянии латентной туберкулезной инфекции. Но до поло-

вины лиц, контактировавших с больными открытой формой туберкулеза, выделяющими возбудитель, имеют отрицательные специфические иммунодиагностические пробы. Значит, зачастую именно стерилизующее действие механизмов врожденного иммунитета, включая АМП, предупреждает после первого контакта с инфекцией активацию механизмов адаптивного неоммунитета [79]. Уже классики педиатрии и микробиологии — Н. Ф. Филатов и Р. Кох — подчеркивали, что рахит и туберкулез идут рука об руку, отягощая друг друга [80]. Известны многочисленные наблюдения о целебности инсоляции при туберкулезе, а Н. Р. Финсен доказал возможность лечить ультрафиолетовыми лучами туберкулез кожи (1893), за что удостоился Нобелевской премии (1903) задолго до разработки Г. Чик и соавт. (1919) «ультрафиолетовой» профилактики и лечения рахита [81, 82]. Современные эпидемиологические и лабораторные исследования свидетельствуют о том, что недостаточность витамина D коррелирует с повышенной восприимчивостью к туберкулезу, и раскрывают механизм давно подмеченной клиницистами связи [83–85].

Витамин D — прогормон (витамон), секостероидная сигнальная молекула смешанного, дистантного и местного действия. Его активная дигидроксированная форма (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) контролирует ядерный VDR рецептор из суперсемейства рецепторов тироидных гормонов и ретиноидов, от которого зависит экспрессия более 900 белков. VDR представляет собой лиганд-зависимый транскрипционный фактор, дерепрессор считывания целых ансамблей генов, в основном — в почках, ЖКТ, костях и *иммунной системе*. Им снабжены также паратироциты, гипофиз, мозг, кожа и многие опухолевые клоны — всего более 30 видов клеток. Одержав победу над массовым рахитом, педиатрия столкнулась с учащением гипервитаминоза D. Интересно, что параллельно введению массовой противорахитической профилактики происходило снижение частоты туберкулеза и нарастание — саркоидоза в странах, где она велась. После победы над рахитом внимание привлекли функции витамина D и VDR *вне* кальций-фосфатного обмена и остеогенеза [86]. У человека с его лишенной шерсти кожей, депо и местом производства секостероидов, система витамин-D-зависимых белков особенно развита и играет приоритетную исключительную роль во врожденном противоионфекционном иммунитете. Именно (и только или в основном) через этот рецептор задействуется у высших приматов вся основа врожденного иммунитета против внутриклеточных паразитов, особенно — микобактерий [13]. В последнее десятилетие получены доказательства, что именно кальцитриол служит через VDR прямым индуктором экспрессии гена кателицидина [13, 85, 87, 88]. В человеческих моноцитах/макрофагах активация Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor — TLR) вызывает антимикробную активность, зависимую от VDR [89]. Активация сигнального пути от TLR1 и TLR2 приводит к продукции ИЛ-15, вызывающего, в свою очередь, индукцию 1 α -гидроксилазы (CYP27b1), которая превращает витамин D в лиганд VDR кальцитриол [90]. Большинство клеток иммунной системы экспрессируют VDR [91–94]. Образование кальцитриола из кальцидиола происходит локально в экспрессирующих VDR клетках под действием митохондриальной CYP27b1 [1, 13, 92, 93]. Через VDR у человека запускается и экспрессия β -дефензинов. Более того, экспрессия триптофан-аспартатсодержащего оболочечного белка (TACO), абсолютно необходимого для выживания микобактерий внутри макрофагов, стимулируется микобактериальным белком-аналогом холестериниво-

го сенсора C_k , но почти в 4 раза *тормозится кальцитриолом*, что нарушает стратегию взаимодействия микобактерий с тканью [95, 96]. С участием VDR регулируется экспрессия TLR2 и множество других антимикробных механизмов [97]. Так, микобактерии туберкулеза, как и отдельные грибы, крайне устойчивы к бактерицидному действию макрофагальных кислородных радикалов из-за наличия в их клеточных стенках антиоксидантных фенол-гликолипидов. У грызунов тетрагидриобиоптерин, а у человека — кальцитриол усиливают в макрофагах активность НАДФ-зависимой нитроксидсинтазы и позволяют оросить микробов активными азотсодержащими радикалами, к которым они менее устойчивы. Это ограничивает персистенцию возбудителей в клетках макрофагальных линий *in vitro* [98]. Впрочем, *in vivo* этот феномен, хотя и имеет место, но неэффективен, а число живых возбудителей в клетках, продуцирующих NO, оказалась даже больше [99].

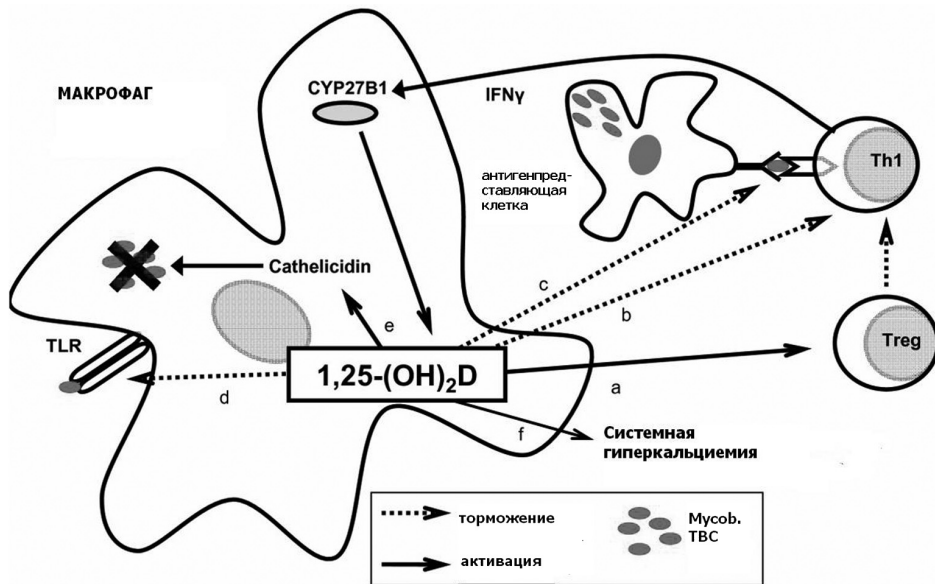


Рис. 2. Основные эффекты, опосредованные рецептором витамина D, в иммунной системе человека:

IFN γ — интерферон-гамма, Мусоб. ТВС — микобактерии туберкулеза, TLR — Toll-подобный рецептор, Treg — Т-регуляторы, Th1 — Т-хелперы 1-го типа, остальные сокращения — как в тексте (по [104]).

Выясняются механизмы внутриклеточных процессов, следующих за активацией VDR: образуется гетеродимер с ядерным рецептором ретиноида X (RXR) на избранных последовательностях ДНК в пределах регуляторных генов (vitamin D response elements — VDRE). Он задействует ряд корегуляторов, модифицирующих белки хроматина и нуклеосомы, влияя на транскрипцию [100–102]. Экспрессия VDR модулируется не только интракринно, но также юкста- и паракринно (рядом расположенными Т-клетками) [103]. Стимуляция VDR индуцирует аутофагию в клетках, пораженных микобактериями туберкулеза и вирусом ВИЧ, что препятствует размножению этих агентов. При сочетании ВИЧ и туберкулеза VDR-зависимые механизмы палеоиммунитета служат важным саногенным звеном, а антиретровирусная

терапия вызывает реакцию типа Яриша—Герксгеймера ввиду частичной блокады VDR лигандами микробного происхождения [104, 105]. На рисунке 2 суммированы некоторые VDR-зависимые эффекты. Экспрессия VDR регулируется цитокинами, вырабатываемыми Т-клетками. В макрофагах, в отличие от костей, почек и дендритных клеток, активность 1 α -гидроксилазы не ингибируется парат-гормоном и повышенной концентрацией ее продукта — кальцитриола. Более того, характерные для гранулематозного процесса цитокины (интерферон- γ), а также ЛПС бактерий повышают в этих клетках ее активность [85, 104]. Это создает возможность системного избытка кальцитриола при гранулематозном воспалении в меру распространенности и активности процесса, что может нарушать системный кальций-фосфорный обмен — факт, уже давно установленный при саркоидозе, которому свойственна гиперкальциемия [106]. При туберкулезе, даже в условиях нормокальциемии, нагрузка витамином D выявляет ту же типовую аномалию его обмена: системный избыток кальцитриола при неэффективном его действии на VDR [107]. Модулируя уровень активности VDR и количество его лиганда, Т-лимфоцитарный интерферон- γ повышает экспрессию кателицидина, а ИЛ-4 — ее снижает [103]. Взаимодействие палео- и неоиммунитета помогает выстраивать надлежащие ответы на инфекционные агенты через регуляцию VDR-системы [108]. VDR-зависимым является сигнальный путь, обеспечивающий эффекты трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), в том числе — связанные с фиброзом, заживлением ран, противоопухолевым действием и дифференцировкой Т-регуляторов, сдерживающих аутоиммунитет [108, 109]. Интересно, что избытком ТФР- β в крови характеризуется марфаноидный (астенический) фенотип, конституционально сопряженный с предрасположенностью как к некоторым аутоиммунопатиям, так и к туберкулезу [110]. Дефицит витамина D сопровождается избытком ТФР- β [111]. С VDR связан один из важных механизмов, предупреждающих аутоаллергию. Эволюционно оправдано, что внутриклеточные патогены направили свою контриммунную стратегию именно против VDR-зависимых механизмов врожденного иммунитета. Многие внутриклеточные паразиты (микобактерии туберкулеза и лепры, боррелии, вирус Эпштейна-Барр, аспергилл) экспрессируют белки, конкурирующие за VDR с витамином D, частично блокируя его действие, что предсказано методами биоинформационного моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий и подтверждено биохимически. Это и позволяет им жить внутри клеток и создавать то, что классики иммунологии именovali нестерильным иммунитетом. Из-за перекрестной реактивности этих и других паразитарных антигенов при плохо работающем палеоиммунитете запускается неоиммунитет, который дает аутоиммунные эксцессы, осложняющие течение болезни. Поэтому хроническая внутриклеточная инфекция с типовыми нарушениями витамин-D-зависимых механизмов дает веер аутоаллергических осложнений и сопровождается типичным ростом системных концентраций кальцитриола при незначительном понижении уровня кальцидиола. Та же типовая картина выявляется при хронических иммунопатологических заболеваниях, не имеющих доказанного монокаузального инфекционного причинного фактора (саркоидоз, тиреоидит Хасимото, синдром хронической усталости, ревматоидный артрит и др.) [97, 112–118].

Терапевтические перспективы

Получение аналогов кателицидина человека с повышенной устойчивостью к протеазам, менее токсичных в отношении эукариотических клеток, обещает эрадикацию мультирезистентных бактерий. Возможность внешнего манипулирования эндогенной экспрессией кателицидинов и других АМП через VDR может помочь откорректировать взаимоотношения палео-, нео- и аутоиммунитета при хронических инфекциях [119]. Школа И. Шёнфельда подчеркивает иммуносупрессорную и иммуномодуляторную роль витамина D как секостероида, способного ограничивать развитие иммунного ответа по путям T_{H1} – T_{H17} и стимулировать дифференцировку и активность T_{H2} , T-регуляторов, а также врожденные иммунные механизмы макрофагов. Это обуславливает усиление под действием витамина D противоинфекционного и антипаразитарного иммунитета и ослабление аутоиммунитета, особенно клеточно-опосредованного. Терапия витамином D успешно испытана И. Шёнфельдом и соавт. при аутоиммунных тиропатиях и рядом авторов при других иммунопатологических заболеваниях, но в отношении лечения туберкулеза, хотя и были ранние сообщения из Индонезии о позитивном эффекте, в позднейшем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании лечебного эффекта не получено [120–122].

Постулированный школой Шёнфельда эффект витамина D на дифференцировку T-хелперов предполагает усиление атопической реактивности под воздействием данного витамина, что считается одной из причин большей пораженности аллергией тех поколений детей, которые выросли в эпоху массовой профилактики рахита [120]. Впрочем, некоторые исследования показывают, что витамин D не всегда эффективен при хронических инфекциях: не получено эффекта у пораженных туберкулезом индейцев дене [123], тогда как при тяжелой бронхиальной астме, вразрез с точкой зрения [120], показана его эффективность [124–125]. Классики педиатрии сводили патогенетическую связь между рахитом и патологией системы дыхания к гиповентиляции из-за деформаций грудной клетки и слабости мышц [80]. На фоне переоценки роли витамина D как иммунорегулятора современные перекрестные когортные исследования показывают, что его дефицит неблагоприятно сказывается на заболеваемости не только туберкулезом, но и острыми респираторными инфекциями, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, отягощает течение муковисцидоза [125]. Возникают понятные сомнения, что все дело лишь в иммунодепрессорном действии витамина D на аутоиммунитет. Поэтому Т. Г. Маршалл и соавт., напротив, настаивают на решающей роли в аутоаллергии персистентной внутриклеточной инфекции и блокады палеоиммунитета микробными конкурентными антагонистами VDR, что влечет необходимость *не иммунодепрессорной, а иммуностимулирующей терапии*. По этой теории, сдвиги в концентрациях кальцитриола и кальцидиола носят *вторичный характер*, как и аутоаллергические поражения, отражающие усиленную реакцию неоиммунитета на перекрестно реагирующие эпитопы микробов [126–128]. В последнее время множатся свидетельства в пользу данной концепции: при саркоидозе подавлена VDR-зависимая экспрессия кателицидина, и это строго коррелирует с тяжестью заболевания [129]. У микобактерий в эксперименте обнаружена способность снижать с помощью малых РНК экспрессию кателицидина. При туберкулезе человека найдены упомянутые типовые изменения обмена секостероидов, коррели-

рующие с тяжестью болезни [130]. Для исправления дисфункций VDR при хронических инфекционных и аутоаллергических заболеваниях (саркоидоз, ревматоидный артрит, тиреоидит Хасимото, синдром хронической усталости и др.) по «протоколу Маршалла» успешно применяются блокаторы ангиотензинового рецептора, агонисты и частичные реактиваторы VDR — *сартаны*, причем длительно и в высоких дозах [131]. Во фтизиатрии, однако, этот подход еще никем не использовался.

Литература

1. *Modlin R. L.* Innate Immunity: Ignored for Decades, but Not Forgotten // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132. P. 882–886.
2. *Chun R. F., Adams J. S., Hewison M.* Back to the future: a new look at 'old' vitamin D // *J. Endocrinol.* 2008. Vol. 198. P. 261–269.
3. *Белоконева О.* Иммуитет в стиле ретро // *Наука и жизнь.* 2004. № 1. С. 45–47.
4. *Choi K.-Y., Mookherjee N.* Multiple immune-modulatory functions of Cathelicidin host defense peptides // *Front. Immunol.* 2012. Vol. 3. P. 149–156.
5. *Кнюпов М. Ш., Клясов А. В.* К 110-летию со дня рождения Зинаиды Виссарионовны Ермольевой // *ЖМЭИ.* 2008. № 5. С. 123.
6. *Hultmark D., Steiner H., Rasmuson T., Boman H. G.* Insect immunity. Purification and properties of three inducible bactericidal proteins from hemolymph of immunized pupae of *Hyalophora cecropia* // *Eur. J. Biochem.* 1980. Vol. 106. P. 7–16.
7. *Zaslloff M.* Antimicrobial peptides of multicellular organisms // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 389–395.
8. *Кокряков В. Н.* Биология антибиотиков животного происхождения. СПб.: Наука, 1999. 162 с.
9. *Кокряков В. Н.* Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. 261 с.
10. *Zanetti M.* Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *J. Leukocyt. Biol.* 2004. Vol. 75, N 1. P. 39–48.
11. Авторский коллектив компании БиоХимМак. Эндогенные антимикробные пептиды и белки. Глава 35 / Каталог БиоХимМак. М.: БиоХимМак, 2007. С. 367–374.
12. *Scott M. G., Hancock R. E.* Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system // *Crit. Rev. Immunol.* 2000. Vol. 20. P. 407–431.
13. *Gombart A. F., Borregaard N., Koeffler H. P.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. P. 1067–1077.
14. *Seil M., Nagant C., Dehaye J.-P.* et al. Spotlight on Human LL-37, an Immunomodulatory Peptide with Promising Cell-Penetrating Properties // *Pharmaceuticals.* 2010. Vol. 3. P. 3435–3460.
15. *Wu W. K., Wang G., Coffelt S. B.* et al. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127. P. 1741–1747.
16. *Lehrer R. I., Ganz T.* Defensins of vertebrate animals // *Curr. Opin. Immunol.* 2002. Vol. 14. P. 96–102.
17. *Zanetti M., Gennaro R., Romeo D.* Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain // *FEBS Lett.* 1995. Vol. 374. P. 1–5.
18. *Gennaro R., Zanetti M.* Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides // *Biopolymers.* 2000. Vol. 55. P. 31–49.
19. *Gudmundsson G. H., Magnusson K. P., Chowdhary B. P.* et al. Structure of the gene for porcine peptide antibiotic PR-39, a cathelin gene family member: comparative mapping of the locus for the human peptide antibiotic FALL-39 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 7085–7089.
20. *Zanetti M., Litteri L., Gennaro R.* et al. Bactenecins, defense polypeptides of bovine neutrophils, are generated from precursor molecules stored in the large granules // *J. Cell Biol.* 1990. Vol. 111. P. 1363–1371.
21. *Scocchi M., Skerlavaj B., Romeo D., Gennaro R.* Proteolytic cleavage by neutrophil elastase converts inactive storage proforms to antibacterial bactenecins // *Eur. J. Biochem.* 1992. Vol. 209. P. 589–595.
22. *Cole A. M., Shi J., Ceccarelli A.* et al. Inhibition of neutrophil elastase prevents cathelicidin activation and impairs clearance of bacteria from wounds // *Blood.* 2001. Vol. 97. P. 297–304.
23. *Sorensen O. E., Follin P., Johnsen A. H.* et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 // *Blood.* 2001. Vol. 97. P. 3951–3959.
24. *Sorensen O. E., Gram L., Johnsen A. H.* et al. Processing of seminal plasma hCAP-18 to ALL-38 by gastricsin: a novel mechanism of generating antimicrobial peptides in vagina // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 28540–28546.
25. *Travis S. M., Anderson N. N., Forsyth W. R.* et al. Bactericidal activity of mammalian cathelicidin-derived peptides // *Infect. Immun.* 2000. Vol. 68. P. 2748–2755.

26. Zaiou M., Nizet V., Gallo R. L. Antimicrobial and protease inhibitory functions of the human cathelicidin (hCAP18/LL-37) prosequence // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. P. 810–816.
27. Frohm M., Gunne H., Bergman A. C. et al. Biochemical and antibacterial analysis of human wound and blister fluid // *Eur. J. Biochem.* 1996. Vol. 237. P. 86–92.
28. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 1151–1160.
29. Andersson E., Sorensen O. E., Frohm B. et al. Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P. 2529–2534.
30. Sorensen O., Bratt T., Johnsen A. H. et al. The human antibacterial cathelicidin, hCAP-18, is bound to lipoproteins in plasma // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 22445–22451.
31. Schmidtchen A., Frick I. M., Andersson E. et al. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37 // *Mol. Microbiol.* 2002. Vol. 46. P. 157–168.
32. Kościuczuk E. M., Lisovski P., Jarczak J. et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, N 12. P. 10957–10970.
33. Dorschner R. A., Pestonjamas V. K., Tamakuwala S. et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117. P. 91–97.
34. Reinholz M., Ruzicka T., Schaubert J. Cathelicidin LL-37: An Antimicrobial Peptide with a Role in Inflammatory Skin Disease // *Ann Dermatol.* 2012. Vol. 24. P. 126–135.
35. Kanda N., Ishikawa T., Kamata M. et al. Increased serum leucine, leucine-37 levels in psoriasis: positive and negative feedback loops of leucine, leucine-37 and pro- or anti-inflammatory cytokines // *Hum. Immunol.* 2010. Vol. 71. P. 1161–1171.
36. Morizane S., Yamasaki K., Kabigting F. D., Gallo R. L. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D(3), and retinoic acid // *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130. P. 1297–1306.
37. Nizet V., Ohtake T., Lauth X. et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection // *Nature.* 2001. Vol. 414. P. 454–457.
38. Bals R., Weiner D. J., Moscioni A. D. et al. Augmentation of innate host defense by expression of a cathelicidin antimicrobial peptide // *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67. P. 6084–6089.
39. Silverstein R. D-Galactosamine lethality model: scope and limitations // *J. Endotoxin Research.* 2004. Vol. 10, N 3. P. 147–162.
40. Larrick J. W., Hirata M., Balint R. F. et al. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein // *Infect. Immun.* 1995. Vol. 63. P. 1291–1297.
41. Kulkarni M. M., Barbi J., McMaster W. R. et al. Mammalian antimicrobial peptide influences control of cutaneous Leishmania infection // *Cell. Microbiol.* 2011. Vol. 13. P. 913–923.
42. Putsep K., Carlsson G., Boman H. G., Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 1144–1149.
43. Chromek M., Arvidsson I., Karpman D. The Antimicrobial Peptide Cathelicidin Protects Mice from *Escherichia coli* O157:H7-Mediated Disease *PLOS ONE.* October 15, 2012.
44. Sebbage V. Cell-penetrating peptides and their therapeutic applications // *Bioscience Horizons.* 2009. Vol. 2. P. 64–72.
45. Herce H. D., Garcia A. E. Cell-penetrating peptides: how do they do it? // *J. Biol. Phys.* 2007. Vol. 33. P. 345–356.
46. Yesylevsky S., Marrink S. J., Mark A. E. Alternative mechanisms for the interaction of the cell-penetrating peptides penetratin and the TAT peptide with lipid bilayers // *Biophys. J.* 2009. Vol. 97. P. 40–49.
47. Almeida P. F., Pokorny A. Mechanisms of antimicrobial, cytolytic, and cell-penetrating peptides: from kinetics to thermodynamics // *Biochemistry.* 2009. Vol. 48. P. 8083–8093.
48. Gee M. L., Burton M., Grevis-James A. et al. Imaging the action of antimicrobial peptides on living bacterial cells // *Scientific Reports.* 2013. Vol. 3, N 1557.
49. Giuliani F., Pirri G., Nicoletto S. F. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics // *CEJB.* 2007. Vol. 2(1). P. 1–33.
50. Hewison M. An Update on Vitamin D and Human Immunity // *Clin. Endocrinol.* 2012. Vol. 76, N 3. P. 315–325.
51. De Oca E. P. M. Antimicrobial peptide elicitors: New hope for the post-antibiotic era // *Innate Immunity.* 2013. Vol. 19, N 3. P. 227–241.
52. Adams J. S., Ren S., Liu P. T. et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182, N 7. P. 4289–4295.
53. Montreekachon P., Chotjumlong P., Bolscher J. G. et al. Involvement of P2X(7) purinergic receptor and MEK1/2 in interleukin-8 up-regulation by LL-37 in human gingival fibroblasts // *J. Periodont. Res.* 2011. Vol. 46. P. 327–337.

54. Yang D., Chen Q., Schmidt A. P. et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 1069–1074.
55. Zhang Z., Cherryholmes G., Chang F. et al. Evidence that cathelicidin peptide LL-37 may act as a functional ligand for CXCR2 on human neutrophils // *Eur. J. Immunol.* 2009. Vol. 39. P. 3181–3194.
56. Nagaoka I., Tamura H., Hirata M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7 // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. P. 3044–3052.
57. Kocuzulla R., von Degenfeld G., Kupatt C. et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37 // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1665–1672.
58. Niyonsaba F., Iwabuchi K., Someya A. et al. A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis // *Immunology.* 2002. Vol. 106. P. 20–26.
59. Niyonsaba F., Someya A., Hirata M. et al. Evaluation of the effects of peptide antibiotics human beta-defensin-1/-2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D(2) production from mast cells // *Eur. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 1066–1075.
60. Чурилов Л. П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патологической информатики // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11.* 2009. № 3. С. 3–23.
61. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе // *Ж. неврол. и психиатр.* 2009. Т. 109, № 1. С. 4–9.
62. Sun C. L., Zhang F. Z., Li P. et al. LL-37 expression in the skin in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2011. Vol. 20. P. 904–911.
63. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V. et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus // *Sci. Transl. Med.* 2011. Vol. 3, N 73. P. 73ra19.
64. Chow J. Y. C., Li Z. J., Kei W. K., Cho C. H. Cathelicidin a potential therapeutic peptide for gastrointestinal inflammation and cancer // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, N 18. P. 2731–2735.
65. Wong C. C., Zhang L., Li Z. J. et al. Protective effects of cathelicidin-encoding *Lactococcus lactis* in murine ulcerative colitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27. P. 1205–1212.
66. Tai E. K., Wu W. K., Wang X. J. et al. Intrarectal administration of mCRAMP-encoding plasmid reverses exacerbated colitis in Cnlp(-/-) mice // *Gene Ther.* 2013. Vol. 20. P. 187–193.
67. Nijnik A., Pistolic J., Wyatt A. et al. Human cathelicidin peptide LL-37 modulates the effects of IFN-gamma on APCs // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 5788–5798.
68. Nijnik A., Hancock R. E. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications // *Curr. Opin. Hematol.* 2009. Vol. 16. P. 41–47.
69. Kin N. W., Chen Y., Stefanov E. K. et al. Cathelin-related antimicrobial peptide differentially regulates T- and B-cell function // *Eur. J. Immunol.* 2011. Vol. 41. P. 3006–3016.
70. Schweizer F. Cationic amphiphilic peptides with cancer-selective toxicity // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 625. P. 190–194.
71. Wu W. K., Sung J. J., To K. F. et al. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells // *J. Cell Physiol.* 2010. Vol. 223. P. 178–186.
72. Weber G., Chamorro C., Granath F. et al. Human antimicrobial protein hCAP18/LL-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2009. Vol. 11. P. R6.
73. Zinsser H., Tamiya T. An experimental analysis of bacterial allergy // *J. Exptl. Med.* 1926. Vol. 44, N 6. P. 753–776.
74. Shoenfeld Y., Rose N. R. (Eds): *Infection and autoimmunity.* Amsterdam: Elsevier, 2004. 747 p.
75. Churilov L. P., Stroev Y. I., Zaichik A. Sh. Autoimmunity vs. Autoallergy in Immunoneuroendocrine Regulation and Dysregulation / *Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine* (ed.: Poletaev A. B.). Sharja a.e.: Bentham Science Publ., 2013. Chapter 4. P. 72–166. DOI: 10.2174/97816080572451130101.
76. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. *Общая патофизиология с основами иммунопатологии.* 4 изд. СПб.: ЭлБи-СПб., 2008. С. 100–102, 110–114.
77. Papadopoulos K. I., Hörnblad Y., Liljebadh H., Hallengren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis // *Eur. J. Endocrinol.* 1996. Vol. 134, N 3. P. 331–336.
78. Porter N., Beynon H. L., Randeva H. S. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis // *QJM.* 2003. Vol. 96, N 8. P. 553–561.
79. Dheda K., Schwander S. K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside // *Respirology.* 2010. Vol. 15. P. 433–450.
80. Тур А. Ф. Рахит. Л.: Медицина, 1966. 172 с.
81. Finsen N. R. The treatment of lupus vulgaris by concentrated chemical rays // *Phototherapy.* London: Edward Arnold. 1901. P. 73–75.

82. *Chick H., Dalyell E. J. H., Hume E. M.* et al. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *Lancet*. 1922. ii: 7–11.
83. *Noaham K. E., Clarke A.* Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. P. 113–119.
84. *Martineau A. R., Wilkinson R. J., Wilkinson K. A.* et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. P. 208–213.
85. *Chesney R. W.* The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infectious Role of the Vitamin // *J. Pediat.* 2010. Vol. 156. P. 698–703.
86. *Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Николаев А. В.* Витамин D, иммунная система и хронические инфекции // Междунар. агропромышленный конгресс «Агрорусь-2012. Инновации — основа модернизации АПК». Санкт-Петербург, 28–30 августа, 2012 г. Мат-лы для обсуждения. СПб.: Изд-во СЗРНИЦ РСХА-СПбГАУ-ЗАО «Экспофорум». С. 154–156.
87. *Wang T.-T., Nestel F. P., Bourdeau V.* et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 2909–2912.
88. *Liu P. T., Stenger S., Tang D. H.* et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 2060–2063.
89. *Liu P. T., Stenger S., Li H.* et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science*. 2006. Vol. 24, N 311(5768). P. 1770–1773.
90. *Krutzik S. R., Hewison M., Liu P. T.* et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. P. 7115–7120.
91. *Hewison M., Freeman L., Hughes S. V.* et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. P. 5382–5390.
92. *Baekke F., Korff H., Overbergh L. van E. E.* et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. P. 221–227.
93. *von Essen M. R., Kongsbak M., Schjerling P.* et al. Vitamin D controls T-cell antigen receptor signaling and activation of human T cells // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 344–349.
94. *Joseph R. W., Bayraktar U. D., Kim T. K.* et al. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells // *Hum. Immunol.* 2012. Vol. 73. P. 693–698.
95. *Anand P. K., Kaul D.* Vitamin D₃-dependent pathway regulates TACO gene transcription // *BBRC*. 2003. Vol. 310, N 3. P. 876–877.
96. *Kaul D., Anand P. K., Verma I.* Cholesterol-sensor initiates *M. tuberculosis* entry into human macrophages // *Mol. Cell. Biochem.* 2004. Vol. 258, N 1–2. P. 219–222.
97. *Proal A. D., Albert P. J., Marshall T. G.* Autoimmune disease in the era of the Metagenome // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8(8). P. 639–644.
98. *Rockett K. A., Brookes R., Udalova I.* et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line // *Infect Immun.* 1998. Vol. 66(11). P. 5314–5321.
99. *Jung J. Y., Madan-Lala R., Georgieva M.* et al. The Intracellular Environment of Human Macrophages that Produce Nitric Oxide Promotes Growth of *Mycobacteria*. *Infect Immun.* 2013 Jun 17. [Epub ahead of print]. doi: 10.1128/IAI.00611–13.
100. *Pike J. W., Meyer M. B.* The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) // *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* 2010. Vol. 39, N 2. P. 255–269.
101. *Pike J. W.* Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand // *Mol. Cell Endocrinol.* 2011. Vol. 347, N 1–2. P. 3–10.
102. *Pike J. W., Meyer M. B., Bishop K. A.* Regulation of target gene expression by the vitamin D receptor — an update on mechanisms // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012. Vol. 13. P. 45–55.
103. *Edfeldt K., Liu P. T., Chun R.* et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. Vol. 107. P. 22593–22598.
104. *Conesa-Botella A., Mathieu Ch., Colebunders R.* et al. Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? // *AIDS Res. Ther.* 2009. Vol. 6, N 4, doi:10.1186/1742–6405–6–4.
105. *Campbell G. R., Spector S. A.* Autophagy induction by vitamin D inhibits both *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus type 1 // *Autophagy*. 2012. Vol. 8(10). P. 1523–1525.
106. *Bell N. H., Stern P. H., Pantzer E.* et al. Evidence that increased circulating 1 α , 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis // *J. Clin. Invest.* 1979. Vol. 64, N 1. P. 218–225.
107. *Epstein S., Stern P. H., Bell N. H.* et al. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 α , 25-dihydroxyvitamin D in patients with pulmonary tuberculosis and normal calcium metabolism // *Calcified tissue international.* 1984. Vol. 36, N 1. P. 541–544.

108. Kongsbak M., Levring T.B., Geisler C., von Essen M.R. The vitamin D receptor and T cell function // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4, N 148, 18 June 2013. URL: <http://www.frontiersin.org>.
109. Luderer H.F., Nazarian R.M., Zhu E.D., Demay M.B. Ligand-Dependent Actions of the Vitamin D Receptor Are Required for Activation of TGF- β Signaling during the Inflammatory Response to Cutaneous Injury // *Endocrinology.* 2013. Vol. 154, N 1. P. 16–24.
110. Лёвшин А.В., Ильин А.В., Мальцева Т.А., Тихонова Л.Ю. Синдром Марфана как фактор риска осложненного течения туберкулеза легких // *Бюлл. физиол. патол. дыхан. (Благовещенск).* 2012. № 44. С. 137–144.
111. Isik S., Ozuguz U., Tutuncu Y.A. Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin D deficiency // *Eur. J. Intern. Med.* 2012. Vol. 23(1). P. 93–97.
112. Proal A.D., Albert P.J., Blaney G.P., Marshall T.G. et al. Immunostimulation in the era of the metagenome // *Cell. Mol. Immunol.* 2011. Vol. 8(3). P. 213–225.
113. Waterhouse J.C. et al. High levels of active 1,25-dihydroxyvitamin D despite low levels of the 25-hydroxyvitamin D precursor: Implications of dysregulated vitamin D for diagnosis and treatment of chronic disease / Stoltz VD, Ed. *Vitamin D: New Research.* Vol. 1. New York: Nova Sci. Publ., 2006.
114. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune Disease and the Human Metagenome // *Metagenomics of the Human Body* / ed. by K.E. Nelson. New York a.e., Springer 2011.
115. Liu P.T., Wheelwright M., Teles R. et al. MicroRNA-21 targets the vitamin D-dependent antimicrobial pathway in leprosy // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 267–273. doi:10.1038/nm.2584
116. Yenamandra S.P., Lundin A., Arulampalam V. et al. Expression profile of nuclear receptors upon Epstein-Barr virus induced B cell transformation // *Exp. Oncol.* 2009. N 31. P. 92–96.
117. Xu Y., Xie J., Li Y., Yue J. et al. Using a cDNA microarray to study cellular gene expression altered by *Mycobacterium tuberculosis* // *Chin. Med. J.* 2003. Vol. 116. P. 1070–1073.
118. Coughlan C.A., Chotirmall S.H., Renwick J. et al. The effect of *Aspergillus fumigatus* infection on vitamin D receptor expression in cystic fibrosis // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. P. 999–1007. doi:10.1164/rccm.201203-0478OC.
119. Luong K., Nguyen L.T. Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis // *Amer. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 341(6). P. 493–498.
120. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1137–1142; doi:10.1136/ard.2007.069831.
121. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M., Shoenfeld Y. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // *Cell. Mol. Immunol.* 2011. Vol. 8(3). P. 243–247.
122. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 321(2). P. 103–111. doi:10.1016/j.mce.2010.02.013.
123. Larcombe L., Orr P., Turner-Brannen E. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Mycobacterium tuberculosis-Induced Innate Immune Responses in a Canadian Dené First Nations Cohort // *PLoS ONE* [serial on Internet] 2012; 7(7): e40692. July 1. URL: www.plosone.org.
124. Poon A.H., Mahboub B., Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma // *Pharmacol. Ther.* 2013 Jun 18. pii: S0163-7258(13)00132-0. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.06.006. [Epub ahead of print].
125. 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. P. 244–253.
126. Marshall T.G., Lee R.E., Marshall F.E. Common angiotensin receptor blockers may directly modulate the immune system via VDR, PPAR and CCR2b // *Theor. Biol. Med. Model.* 2006. Vol. 3(1). P. 1.
127. Marshall T.G. Are statins analogs of vitamin D? Correspondence to Grimes, DS // *Lancet.* 2006. N 368. P. 1234. doi:10.1016/S0140-6736(06)69509-3.
128. Albert P.J., Proal A.D., Marshall T.G. Vitamin D: the alternative hypothesis // *Autoimmun. Rev.* 2009. Vol. 8(8). P. 677–681.
129. Barna B.P., Culver D.A., Kanchwala A. et al. Alveolar macrophage cathelicidin deficiency in severe sarcoidosis // *J. Innate Imm.* 2012. Vol. 4, N 5–6. P. 569–578.
130. Selvaraj P., Prabhu Anand S., Harishankar M., Alagarasu K. Plasma 1,25 dihydroxyvitamin D3 level and expression of vitamin D receptor and cathelicidin in pulmonary tuberculosis // *J. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 29(4). P. 470–478.
131. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. The Human Microbiome and Autoimmunity // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25(2). P. 234–240.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.