

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА Д В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

THE POSSIBLE ROLE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

**E. Shamitova
K. Mat'kov**

Summary. To establish the fact that vitamin D performs its functions in the body in the form of formed from it of active metabolites, has opened up broad prospects for their practical use for the correction of FOS-Forno-calcium exchange in a number of pathological conditions, and to study the relationship of chemical structure and biological activity of these metabolites allows closer approach to the elucidation of the specific mechanism of their action at the molecular level.

Keywords: connective tissue, the vitamin D biological activity

Шамитова Елена Николаевна

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»
shamitva@mail.ru

Матьков Константин Геннадьевич

К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»

Аннотация. Установление того факта, что витамин D выполняет свои функции в организме в форме образующихся из него активных метаболитов, открыло широкие перспективы их практического использования для коррекции фосфорно-кальциевого обмена при целом ряде патологических состояний, а изучение взаимосвязи химической структуры и биологической активности этих метаболитов позволяет ближе подойти к выяснению конкретного механизма их действия на молекулярном уровне.

Ключевые слова: соединительная ткань, витамин D, биологическая активность.

По частоте встречаемости и смертности в развитых странах аутоиммунные заболевания занимают третье место, уступая лишь онкологическим заболеваниям и болезням сердца [Harel M, Shoefeld Y. 2006].

Соединительная ткань — это система, которая обеспечивает функционирование всех клеток-мишеней, которые участвуют в адаптационной реакции на стресс. Более того, соединительная ткань не только «соединитель», регулятор и передатчик эффектов других интегративных систем, реализующих феномен стресс, но и депо стресса в организме человека. Соединительная ткань составляет в среднем 75% массы тела человека и в организме человека функционирует как единая система с принципами обратной связи. Находится в постоянном взаимодействии с другими функциональными системами (нервной, эндокринной, иммунной) и тканями (эпителиальной, мышечной, нервной). Она обеспечивает межклеточную информацию и, тем самым, определяет время «включения» и «выключения» генов, их активность, полноценность, правильность «сборки» нуклеотидов на и-РНК, что свидетельствует о ее важной роли в формировании многих болезней.

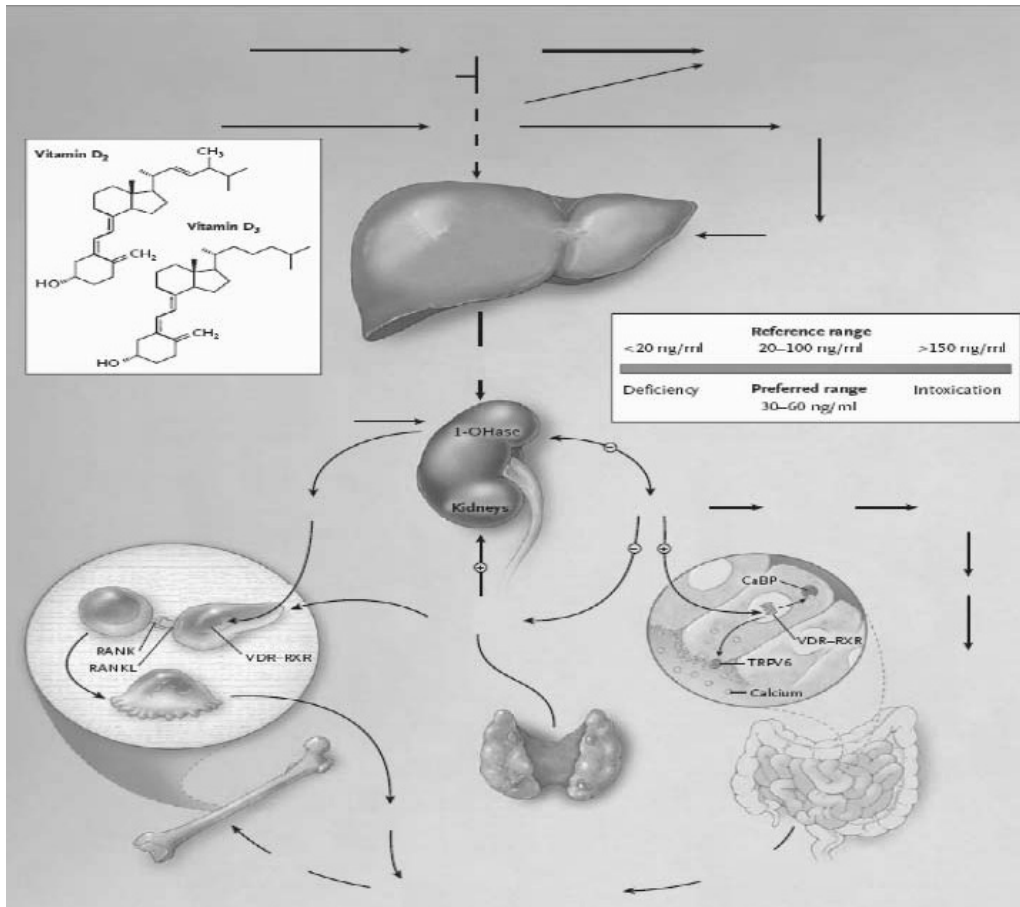
Однако если роль эндокринной и иммунной систем в патогенезе аутоиммунных заболеваний активно изучается, то о роли соединительной ткани в механизмах развития этих процессов известно очень мало.

Нарушение гомеостаза соединительной ткани, декомпенсация гомеостатических процессов на ее

уровне в конечном итоге и приводит к дизрегуляции системы соединительной ткани и других систем, участвующих в стрессорной реакции (в первую очередь гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Конечным результатом этих нарушений является формирование диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), которые характеризуются множеством нозологических форм, характеризующихся системным типом воспаления различных органов и систем, сочетающимся с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, а также избыточным фиброобразованием [Насонова В. А., 1989]. К данному подклассу относятся такие распространенные заболевания как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шогрена (СШ), системная склеродермия (СС), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ).

Обычное клинико-лабораторное обследование и инструментальные исследования в большинстве случаев не позволяют подтвердить диагноз ДБСТ, и именно иммунологическое обследование помогает в объективизации диагноза.

Важность его применения можно подчеркнуть тем, что иммунологические показатели составляют 2 из 11 критериев, используемых для постановки диагноза СКВ [Тан Е. М., 1982]. Также велика роль иммунологического обследования при необходимости дифференциальной диагностики близких нозологических форм и других заболеваний с воспалительной симптоматикой.



Иммунная система: действие 1,25(OH)2D на иммуносупрессию и продукцию цитокинов

Основным иммунологическим феноменом, характерным для ДБСТ, является присутствие в сыворотке крови больных антиядерных антител. Антиядерные антитела (АНА) представляют собой семейство из более чем 100 аутоантител, направленных против нуклеопротеиновых и белковых компонентов ядра и цитоплазмы клетки [Bradwell A., 2003]. Разнообразные методы используются в клинической практике для выявления лишь 20 из них. Хотя клиническое применение конкретных показателей исследовано сравнительно хорошо, однако четких рекомендаций о последовательности использования различных тестов, комбинации тестов, а также о предпочтительных методах выявления аутоантител не разработано.

В связи с этим, лабораторные тесты, отражающие состояние системы соединительной ткани, служат надежными маркерами состояния данной системы и показателями, которые могут быть основой для составления индивидуальной программы предупреждения заболеваний.

Несмотря на относительно высокую распространенность, этиология и патогенез большинства ауто-

иммунных нарушений до сих пор остаются неясными, хотя известно, что в их патогенезе участвует целый ряд различных факторов. Недавно список факторов, связанных с развитием аутоиммунной реакции, пополнил витамин D.

Витамин D обладает множеством иммунодепрессивных свойств. На некоторых животных моделях, в частности аллергического энцефаломиелита, коллаген-индуцированного артрита, сахарного диабета 1 типа, воспалительной болезни кишечника, аутоиммунного тиреоидита и системной красной волчанки (СКВ), была продемонстрирована терапевтическая эффективность витамина D, причем в некоторых моделях СКВ прием витамина D был способен предотвратить развитие болезни. Одно из последних исследований показало, что высокое содержание витамина D в крови связано с низким риском возникновения рассеянного склероза [Van Etten E. et al., 2003; Munger K. L., et al., 2006].

Потребовалось почти 80 лет со дня открытия витамина D как «антирахитического» средства для понимания его роли в организме как гормона.

Витамин D существует в двух формах: витамин D3 (холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Источниками поступления витамина D в организм являются пища и эндогенный синтез. Хорошо сбалансированная диета не всегда обеспечивает достаточное поступление витамина D, поскольку он содержится только в ограниченном числе продуктов: в форме D2 — в растительных источниках или в форме D3 — в животных источниках.

Эндогенный синтез происходит в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей типа B (УФ-B; длина волны 290–320 нм) в составе солнечного света. Энергия УФ-B излучения проходит эпидермис и дерму, области, где локализуется провитамин D (7-дегидрохолестерол), и превращает его в превитамин D. Температура кожи на протяжении дня способствует превращению провитамина D3 в витамин D3. Витамин D3 связывается с циркулирующим белком-переносчиком (витамин D-связывающий белок) и затем покидает кожу и попадает в кровоток. Первый шаг в превращении витамина D в биологически активный гормон — это гидроксирование в 25-м положении в печени. Затем 25(OH)D в комплексе с витамин D-связывающим белком транспортируется циркулирующей кровью в почки, где происходит конечная фаза активации витамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. 1,25(OH)2D в дальнейшем взаимодействует со многими органами-мишенями в тканях по всему организму путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), членом суперсемейства лиганд-активируемых факторов транскрипции (см. рисунок).

Метаболизм витамина D и его действие

Помимо влияния на миелоидные клетки, а также на моноциты/макрофаги при дифференцировке их в ОК, 1,25(OH)2D обладает множеством эффектов на иммунную систему. VDR присутствуют на многих клетках иммунной системы, особенно на антигенпрезентирующих клетках (АПК), таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки. Циркулирующие спящие B- и T-лимфоциты не экспрессируют VDR, но при бласт-трансформации или при активировании митогеном они начинают экспрессировать VDR и отвечают на 1,25(OH)2D. В ряде исследований был показан хороший эффект 1,25(OH)2D при аутоиммунных заболеваниях. Например, 1,25(OH)2D подавляет антиген-индуцированную пролиферацию T-клеток, продукцию цитокинов, а также селективно подавляет развитие хелперных T-клеток 1-го типа (Th1) путем ингибирования продукции цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 2 и 12, интерферона γ (ИНФ γ), фактор некроза опухоли α (ФНО α). При этом 1,25(OH)2D стимулирует

развитие Th2-клеток, и данное его действие может иметь позитивное значение при лечении аутоиммунных заболеваний.

На различных моделях животных назначение 1,25(OH)2D снижало иммунный ответ при условии его назначения до развития или на ранних стадиях развития заболевания [3]. Так, 1,25(OH)2D и его аналоги ингибируют развитие некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аллергический энцефаломиелит, рассеянный склероз, СКВ, тиреоидит, коллаген-индуцированные артриты, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа [8].

Витамин D и ревматоидный артрит — экспериментальные данные

VDR были найдены в макрофагах, хондроцитах и синовиоцитах в синовии и областях хрящевых эрозий у больных ревматоидным артритом (РА), но не в тканях, взятых у здоровых лиц из контрольной группы. Местнопродуцируемый витамин D может действовать как паракринный фактор, снижая активность T-клеток за счет ингибции клеточной пролиферации и снижения продукции медиаторов клеточного воспаления [7]. На модели у мышей было показано, что назначение 1,25(OH)2D предохраняет от возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний суставов [9].

Связь между возникновением ревматоидного артрита и потреблением витамина D

В нескольких исследованиях было изучено потребление витамина D с продуктами питания и добавками до начала РА и предпринята попытка связать его потребление с заболеваемостью РА. Так, в большом проспективном когортном исследовании IWHNS были проанализированы данные, полученные в ходе наблюдения за 29368 женщинами в возрасте 55–69 лет без наличия РА на начало исследования. Авторы показали, что большее потребление витамина D (>468 МЕ/сут. по сравнению с <221 МЕ/сут) обратно коррелировало с риском развития РА (ОР=0,67; 95% ДИ 0,44–1,00; p=0,05), особенно у тех, кто принимал фармакологические добавки витамина D (p=0,03).

Имеются данные, что в северных странах отмечается более высокая распространенность РА по сравнению с южными государствами. Например, в Финляндии она составляет 0,8%, а в Италии — 0,3%, что, возможно, связано также с УФ-облучением и выработкой витамина D. Проведенный нами анализ стати-

стических данных Минздравсоцразвития Российской Федерации по распространенности и заболеваемости РА в России за 2015 г. показал, что имеется некоторая тенденция к повышению этих показателей в регионах, находящихся на севере нашей страны, по сравнению с югом: например, в Краснодарском крае (45° с.ш.) они составили 142 и 16,5 на 100 тыс. населения, а в Архангельской области (84° с.ш.) — 240,8 и 27,3 на 100 тыс., что может косвенно подтвердить предположение

о том, что витамин D играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний.

Приведенный нами обзор литературных источников показывает, что в настоящее время роль витамина D в развитии и прогрессировании аутоиммунных заболеваний еще не установлена. Также мало данных о способности препаратов витамина D эффективно воздействовать на состояние соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662–87.
2. Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174–9.
3. Lemire J. Vitamin D3, autoimmunity and immunosuppression. In: *Vitamin D*. 2nd ed. (D. Feldman, J. W. Pike, and F. Glorieux, eds). San Diego: Elsevier Academic Press, 2005:1753–62.
4. Lemire J. M., Archer D. C., Beck L., Spiegelberg H. L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3, preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125:1704–8.
5. Boonstra A., Barrat F. J., Crain C. et al. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–80.
6. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 2009;48:210–2.
7. Hewison M., Adams J. S. Extra-renal 1α-hydroxylase activity and human disease. In: *Vitamin D*, 2nd ed. (D. Feldman, J. W. Pike, and F. Glorieux, eds). San Diego: Elsevier Academic Press, 2005:1378–400.
8. Szodoray P., Nakken B., Gaal J. et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68:261–9.
9. 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;128:68–72.
10. Merlino L. A., Curtis J., Mikuls T. R. et al. Vitamin D is associated with lower risk of rheumatoid arthritis in older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthr Rheum* 2004;50:72–7.
11. Costenbader K. H., Feskanich D., Holmes M. et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530–5.
12. Nielsen M. M., van Schaardenburg D., Lems W. F. et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthr Rheum* 2006;54:3719–20.
13. Feser M., Derber L. A., Deane K. D. et al. Plasma 25, OH vitamin D levels not associated with rheumatoid arthritis-related autoantibodies in individuals at elevated risk for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(5):943–6.
14. Iikuni N., Nakajima A., Inoue E. et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology* 2007;46:846–8.
15. Cutolo M., Otsa K., Laas K. et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: northern versus southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:702–4.
16. Patel S., Farragher T., Berry J. et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthr Rheum* 2007;56:2143–9.
17. Craig S., Yu F., Curtis J. R. et al. Vitamin D Status and Its Associations with Disease Activity and Severity in African Americans with Recent-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(2):275–81.
18. Haque U. J., Bartlett S. J. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5):745–7.
19. Kerr G. S., Sabahi I., Richards J. S. et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Rheumatoid Arthritis and Associations with Disease Severity and Activity. *J Rheumatol* 2010;38:53–9.
20. Garcia-Lozano J. R., Gonzalez-Escribano M. F., Valenzuela A. et al. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2001;28:89–93.
21. Goertz B., Fassbender W. J., Williams J. C. et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:333–9.
22. Gomez-Vaquero C., Fiter J., Enjuanes A. et al. Influence of the Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol* 2007;34:1823–6.
23. Lee C. K., Hong J. S., Cho Y. S. et al. Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2001;16:188–92.
24. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265–81.
25. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *Br Med J* 2005;330:524–6.

26. Jackson C., Gaugris S., Sen S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a metaanalysis. *Q J Med* 2007;100:185–92.
27. Kaz H., Johnson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:1267–71.
28. Armstrong C., Swarbrick C. M., Pye S. R., O'Neill T. W. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1602–4.
29. Oswald A. E., Pye S. R., O'Neill T. W. et al. Prevalence and associated factors for falls in women with established inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:690–4.
30. Van Staa T. P., Geusens P., Bijlsma J. W. J. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3104–12.
31. Gough A., Sambrook P., Devlin J. et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:864–8.
32. Rass P., Pakozdi A., Lakatos P. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:964–71.
33. Oelzner P., Miller A., Deschner F. et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
34. Haugeberg G., Orstavik R. E., Uhlig T. et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthr Rheum* 2002;46:1720–8.
35. Dawson-Hughes B., Heaney R. P., Holick M. F. et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–6.
36. Trang H., Cole D. E., Rubin L. A. et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854–8.
37. Armas L. A. G., Hollis B. W., Heaney R. P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
38. Romagnoli E., Mascia M. L., Cipriani C. et al. Short and long term variation in serum calcitrophic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015–20.
39. Vieth R., Kimball S., Hu A., Walfish P. G. Randomized comparison of the effect of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical response and the well-being of patients. *Nutr J* 2004;3:8–18.
40. Heaney R. P., Davies K. M., Chen T. C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204–10.
41. Andjelkovic Z., Vojinovic J., Pejnovic N. et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1alpha(OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453–6.
42. Гукасян Д. А. Остеопороз у больных ревматоидным артритом, его коррекция альфакальцидолом: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
43. исследований по основным направлениям вуза. — Астрахань: МИГ, 1996. — Т. IV (XXVIII). — С. 34–36.

© Шамитова Елена Николаевна (shamitva@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

