

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИЕ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТА

Халимова Юлдуз Салохиддиновна

*Кафедра Клинических наук, Азиатский международный университет,
Бухара, Узбекистан*

Резюме: В обзорной статье приведены современные данные об иммуностроительном и противомикробном эффектах витамина D, роли дефицита витамина D в патогенезе некоторых инфекций и целевых уровнях 25(OH)D, достаточных для профилактики и снижения тяжести течения инфекционных заболеваний различной этиологии. Проведена оценка доступности лабораторной диагностики недостаточности и дефицита витамина D в условиях среднеазиатского мегаполиса, изложено мнение авторов об оптимальных для практикующего врача методах определения статуса витамина D.

Ключевые слова: дефицит и недостаточность витамина D, противомикробный иммунитет, иммуноанализ, иммунохемилюминесцентный анализ.

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D, по данным крупных популяционных исследований, в некоторых странах достигает 80% среди мужчин и женщин. Главная функция витамина D — регулирование гомеостаза кальция; другие биологические эффекты включают регулирование быстрой пролиферации и дифференцировки нескольких клеточных популяций, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, остеобласты и лимфоциты. В ходе экспериментов *in vitro* и *in vivo* было выявлено существенное влияние метаболитов витамина D на иммуногенез.

Цель работы — на основании анализа отечественной и зарубежной литературы уточнить целевые уровни 25(OH)D, достаточные для профилактики и снижения тяжести течения инфекционных заболеваний различной этиологии, выявить оптимальный, с точки зрения практикующего врача, метод определения статуса витамина D и оценить доступность лабораторной диагностики недостаточности и дефицита витамина D.

Иммуномодулирующее действие витамина D

Основной циркулирующий предшественник активных молекул витамина D — это 25(OH)-витамин D (25-D). Биологически активная форма — 1,25(OH)-витамин D (1,25-D) образуется под воздействием фермента 25-гидрокси-витамин-D-1- α -гидроксилазы (CYP27B1) в почках. Действие активного метаболита 1,25-D реализуется через цитоплазматические и мембранные

рецепторы к витамину D (VDR) [1, 2]. Ранее считали, что роль витамина D ограничена в основном регуляцией кальциевого обмена, однако дальнейшее изучение показало его универсальность.

Значение метаболитов витамина D в регуляции как врожденной, так и адаптивной иммунной системы была продемонстрирована целым рядом эффектов [3—14]:

— экспрессией VDR не только в эпителиальных клетках (ЭК) барьерных тканей и почечных канальцев и гепатоцитах, но и почти во всех клетках иммунной системы (КИС);

— широкой вне- и внутриклеточной экспрессией CYP27B1 при активации КИС, в частности моноцитами (МЦ), макрофагами (МФ), дендритными клетками (ДК). Активация этих клеток опосредована в основном через Toll-подобные рецепторы (TLR);

— антиген- презентующие клетки (АПК) самостоятельно метаболизируют 25-D до активного 1,25-D, который модулирует эпигеном иммунных клеток, особенно моноцитов, во время встречи с антигеном и дифференцировки врожденной иммунной системы;

— стимуляция МФ человека через активацию TLR1/ TLR2/TLR4 приводит к индукции экспрессии VDR и CYP27B1 и усиленной эндогенной продукции 1,25-D из циркулирующего 25-D, причем степень индукции экспрессии VDR зависит от уровня 25-D в сыворотке (дозозависимый эффект); — обработка МЦ и МФ человека 1,25-D ингибирует синтез TLR2/TLR4 в зависимости от экспозиции и дозы 1,25-D, что блокирует опосредованные T-хелперами 1-го типа (Th1) воспалительные и аутоиммунные реакции и уменьшает возможность проникновения патогена в клетку. В ЭК, напротив, 1,25-D увеличивает экспрессию TLR2 и усиливает передачу сигналов витамина D за счет индуцирования экспрессии VDR и CYP27B (петля положительной обратной связи). Большое количество TLR позволяет связать больше патогенов на этапе первичного проникновения антигена;

— 1,25-D играет прямую противомикробную роль за счет индукции в МЦ, МФ и нейтрофилах антимикробных пептидов (АМП) кателицидина и дифензинов;

— 1,25-D регулирует экспрессию цитокинов, усиливая синтез хемокинов/цитокинов, дозозависимо снижая уровень некоторых провоспалительных и увеличивая экспрессию противовоспалительных цитокинов;

— 1,25-D модулирует толерогенные ДК в сторону менее зрелого и более толерогенного фенотипа с пониженной экспрессией главного комплекса

гистосовместимости II типа, костимулирующих молекул CD80 и CD86, молекул адгезии CD54;

— высокие уровни 1,25-D увеличивают количество и/или функцию циркулирующих CD4⁺ CD25⁺ T-клеток (T-reg) за счет индукции клоноспецифического фактора транскрипции FOXP3 (противовоспалительная поляризация лимфоцитов). T-reg контролируют алло- и ауто иммунные T-клеточные ответы путем синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-10, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β)) и высвобождения гранзимов и перфоринов. Через экспрессию ингибирующих корцепторов, таких как CTLA-4, T-reg предотвращают презентацию антигена и инициацию воспалительного ответа.

Таким образом, существуют неоспоримые доказательства значимого и дозозависимого иммуномодулирующего, в основном противовоспалительного, влияния метаболитов витамина D.

Роль витамина D в развитии инфекционных и инфекционно-воспалительных заболеваний

Введение 1,25-D при использовании животных моделей болезней человека успешно лечит ряд состояний, включая аутоиммунный ретинит, острый колит, диабет, артрит, экспериментальный аллергический энцефалит, астму. Модели на грызунах показали корреляцию между терапевтической эффективностью, повышенным количеством T-reg и экспрессией противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF-β и CTLA-4. Однако клинические исследования на людях продемонстрировали гораздо менее убедительные изменения в количестве и функциях T-reg по сравнению с экспериментальными моделями [2, 13].

Это может быть связано с рядом факторов:

- недостаточными дозами и/или продолжительностью лечения;
- генетическими факторами (полиморфизмом) и/или разнообразием факторов окружающей среды в человеческой популяции;
- различиями методик измерения количества и местоположения T-reg;
- используемыми препаратами витамина D. В исследованиях на животных применяли активный метаболит — 1,25-D.

В исследованиях на людях использовали колекальциферол, активация которого требует сложного пути с участием гидроксилаз печени и почек, а их экспрессия и активность может варьировать у разных субъектов или систематически снижаться после приема D3. Эпидемиологические данные связывают дефицит витамина D с повышенным риском инфекционно-воспалительных заболеваний: острых инфекций дыхательных путей, туберкулеза легких, воспалительных заболеваний кишечника. Была продемонстрирована связь между низким уровнем 25-D и неблагоприятными

исходами (как по заболеваемости, так и по смертности) при тяжелом течении инфекционных и иммуноопосредованных заболеваний. Возможно, в некоторых случаях низкий уровень 25-D является маркером или даже следствием, а не причиной болезни [15—22].

Герпес-вирусная инфекция.

Описано воздействие антимикробных пептидов, связанных с витамином D, на герпесвирусы. Например, кателицидин снижал уровень титра вируса герпеса 1-го типа у пациентов с кератоконъюнктивитом. У пациентов с хронической болезнью почек риск реактивации опоясывающего герпеса был значительно ниже у получавших добавки витамина D, а риск инфицирования был ниже у субъектов с более высоким или нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови [23].

Вирус гепатита С.

У пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, уровни витамина D в сыворотке крови были обратно пропорциональны степени воспаления печени и стадии фиброза. В то же время при метаанализе клинических испытаний не было обнаружено защитного эффекта от приема витамина D [14, 27, 28].

Вирус гриппа.

Наиболее важным в противовирусном действии является стимулированное 1,25-D производство АМП: дефенсинов и кателицидина [2, 4, 8, 29]. Уровень кателицидина зависел от сывороточного уровня 25-D: для оптимальной индукции мРНК кателицидина необходим уровень не менее 30 нг/мл, а более высокий уровень 40 нг/мл не был более эффективным.

Целевой уровень витамина D в организме человека

Анализ многочисленных клинических данных позволяет с высокой степенью уверенности утверждать, что для нормального функционирования костно-мышечного аппарата человека целевыми уровнями концентрации 25-D в крови следует считать уровень, превышающий 30 нг/мл. При беременности, а также для осуществления плейотропных эффектов витамина D оптимальным следует считать уровень, превышающий 40 нг/мл [1]. Защитный эффект наблюдали у тех пациентов, которые получали витамин D ежедневно или еженедельно без дополнительного болюса, в отличие от тех, кто получил одну или несколько болюсных доз. Положительные эффекты обратно коррелировали с исходным уровнем 25-D в крови: чем ниже был уровень витамина D в крови до начала лечения, тем сильнее эффект. Оптимальная доза витаминного препарата варьировала от 1000 до 4000 МЕ/сут колекальциферола [8, 29]. Степень защиты от инфекций увеличивалась по мере повышения уровня витамина D. Отмечено, что уровень 25-D, равный 38 нг/мл, является достаточным для снижения риска ОРВИ. Другие авторы предлагают поддерживать уровень витамина 25-D в

сыворотке не менее 30 нг/мл или в диапазоне 40—60 нг/мл [1, 2, 35, 40]. При исследовании сезонных колебаний уровней витамина D не отметили связи с сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ. Не было обнаружено устойчивой связи между уровнем витамина D и серологической реакцией на вакцину от гриппа [29].

Лабораторная диагностика недостаточности витамина D До последнего десятилетия диагностику недостаточности витамина D проводили по косвенным признакам, например по снижению концентрации кальция в крови в связи с отсутствием доступных методов лабораторного анализа.

Таким образом, многочисленные доказательства иммуномодулирующего и защитного эффектов витамина D и данные о значительной распространенности его дефицита и/или недостаточности диктуют необходимость определения уровня 25-D в крови в реальной клинической практике. Целевыми уровнями концентрации 25-D в крови следует считать уровень, превышающий 30 нг/мл. При беременности, а также для осуществления плейотропных эффектов витамина D оптимальным следует считать уровень, превышающий 40 нг/мл. Степень защиты от инфекций увеличивалась по мере повышения уровня витамина D. Отмечено, что уровень 25-D, равный 38 нг/мл, является достаточным для снижения риска ОРВИ. В связи с этим современные методы определения уровня витамина D должны быстрее внедряться организаторами здравоохранения для использования в клинической практике в рамках системы обязательного медицинского страхования населения при условии применения стандартизованных методик и сертифицированного оборудования. Это приведет автоматически и к снижению стоимости тест-систем, переходу от анализа, доступного немногим, к широкому внедрению в нашей стране, будет способствовать сохранению здоровья всего населения.

Литература

1. Halimova, Y. S. (2023). Morphological Aspects of Rat Ovaries When Exposed to Caffeine Containing Drink. *BEST JOURNAL OF INNOVATION IN SCIENCE, RESEARCH AND DEVELOPMENT*, 2(6), 294-300.
2. Халимова, Ю. С., & Шокиров, Б. С. (2022). МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ООБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ. *Scientific progress*, 3(2), 782-789.
3. Халимова, Ю. С. (2021). MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF THE HUMAN BODY IN THE ABUSE OF ENERGY DRINKS. *Новый день в медицине*, 5(37), 208-210.

4. Халимова, Ю. С. (2022). МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЯИЧНИКОВ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОФЕИН СОДЕРЖАЩИХ НАПИТКОВ. *Gospodarka i Innowacje.*, 23, 368-374.
5. Salokhiddinovna, X. Y. (2023). INFLUENCE OF EXTERNAL FACTORS ON THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 3(10), 6-13.
6. Halimova, Y. S., Shokirov, B. S., & Khasanova, D. A. (2023). Reproduction and Viability of Female Rat Offspring When Exposed To Ethanol. *Procedia of Engineering and Medical Sciences*, 32-35.
7. Salokhiddinovna, H. Y. (2023). Morphological Features of the Human Body in Energy Drink Abuse. *EUROPEAN JOURNAL OF INNOVATION IN NONFORMAL EDUCATION*, 3(5), 51-53.
8. Халимова, Ю. С., & Шокиров, Б. С. (2022). СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА ПРИ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ НАПИТКАМИ. *PEDAGOGS journali*, 4(1), 154-161.
9. Kayumova, G. M., & Nutfilloevich, K. K. (2023). CAUSE OF PERINATAL LOSS WITH PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC FLUID IN WOMEN WITH ANEMIA. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(11), 131-136.
10. Уроков, Ш. Т., & Хамроев, Х. Н. (2018). Клинико-диагностические аспекты механической желтухи, сочетающейся с хроническими диффузными заболеваниями печени (обзор литературы). *Достижения науки и образования*, (12 (34)), 56-64.
11. Хамроев, Х. Н., & Уроков, Ш. Т. (2019). ВЛИЯНИЕ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ. *Новый день в медицине*, (3), 275-278.
12. Хамроев, Х. Н., & Ганжиев, Ф. Х. (2023). Динамика структурно-функциональных нарушение печени крыс при экспериментальном алгоколние циррозе. *Pr oblems of modern surgery*, 6.
13. Nutfilloevich, H. K., & Akhrorovna, K. D. (2023). COMPARATIVE CLASSIFICATION OF LIVER MORPHOMETRIC PARAMETERS IN THE LIVER AND IN EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLISM. *International Journal of Cognitive Neuroscience and Psychology*, 1(1), 23-29.
14. Nutfilloevich, H. K., & Akhrorovna, K. D. (2023). COMPARATIVE CLASSIFICATION OF LIVER MORPHOMETRIC PARAMETERS IN THE LIVER AND IN EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLISM. *International Journal of Cognitive Neuroscience and Psychology*, 1(1), 23-29.

15. Латипов, И. И., & Хамроев, Х. Н. (2023). Улучшение Результат Диагностики Ультразвуковой Допплерографии Синдрома Хронической Абдоминальной Ишемии. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(4), 522-525.
16. Halimova, Y. S. (2023). Morphofunctional Aspects of Internal Organs in Chronic Alcoholism. *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*, 2(5), 83-87.
17. Shokirov, B. S. (2021). Halimova Yu. S. Antibiotic-induced rat gut microbiota dysbiosis and salmonella resistance Society and innovations.
18. Халимова, Ю. С., & Шокиров, Б. С. (2021). Репродуктивность и жизнеспособность потомства самок крыс при различной длительности воздействия этанола. In *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, (Екатеринбург, 8-9 апреля 2021): в 3-х т..* Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
19. Khalimova, Y. S. BS Shokirov Morphological changes of internal organs in chronic alcoholism. *Middle European scientific bulletin*, 12-2021.
20. Шокиров, Б. С., & Халимова, Ю. С. (2022). ДИСБИОЗ ВЫЗВАННЫЙ АНИБИОТИКАМИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КРЫС И УСТОЙЧИВОСТЬ К САЛМОНЕЛЛАМ. *Scientific progress*, 3(2), 766-772.
21. Salokhiddinovna, X. Y. (2023). Clinical Features of the Course of Vitamin D Deficiency in Women of Reproductive Age. *EUROPEAN JOURNAL OF INNOVATION IN NONFORMAL EDUCATION*, 3(11), 28-31.
22. Шокиров, Б., & Халимова, Ю. (2021). Антибиотик-индуцированный дисбиоз микробиоты кишечника крыс и резистентность к сальмонеллам. *Общество и инновации*, 2(4/S), 93-100.
23. Salokhiddinovna, X. Y. (2023). MORPHOLOGICAL CHANGES IN PATHOLOGICAL FORMS OF ERYTHROCYTES. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 3(11), 20-24.
24. Saloxiddinovna, X. Y. (2023). ERITROTSITLAR PATOLOGIK SHAKLLARINING MORFOLOGIK O'ZGARISHLARI. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, 33(1), 167-172.
25. Шокиров, Б., & Халимова, Ю. (2021). Antibiotic-induced rat gut microbiota dysbiosis and salmonella resistance. *Общество и инновации*, 2(4/S), 93-100.
26. Шокиров, Б. С., & Халимова, Ю. С. (2021). Пищеварительная функция кишечника после коррекции экспериментального дисбактериоза у крыс

бифидобактериями. In *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, (Екатеринбург, 8-9 апреля 2021): в 3-х т.*. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

27. Salokhiddinova, X. Y. (2023). Anemia of Chronic Diseases. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(12), 364-372.

28. Salokhiddinova, X. Y. (2023). MALLORY WEISS SYNDROME IN DIFFUSE LIVER LESIONS. *Journal of Science in Medicine and Life*, 1(4), 11-15.

29. Salokhiddinova, X. Y. (2023). SURUNKALI KASALLIKLARDA UCHRAYDIGAN ANEMIYALAR MORFO-FUNKSIONAL XUSUSIYATLARI. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi*, 10(3), 180-188.

30. Sh T, U., IK, S., Kh N, H., & Sh I, S. (2023). IMPROVING THE IMMEDIATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 14(2).

31. Xamroyev, X. N. (2022). The morphofunctional changes in internal organs during alcohol intoxication. *EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE*, 2(2), 9-11.

32. Khamroyev, X. N. (2022). TOXIC LIVER DAMAGE IN ACUTE PHASE OF ETHANOL INTOXICATION AND ITS EXPERIMENTAL CORRECTION WITH CHELATE ZINC COMPOUND. *European Journal of Modern Medicine and Practice*, 2(2), 12-16.

33. TESHAEV, S. J., TUHSANOVA, N. E., & HAMRAEV, K. N. (2020). Influence of environmental factors on the morphometric parameters of the small intestine of rats in postnatal ontogenesis. *International Journal of Pharmaceutical Research* (09752366), 12(3).

34. Ergasheva Gulshan Toxirovna. (2023). QANDLI DIABET 2-TUR VA SEMIZLIKNING O'ZARO BOG'LIQLIK SABABLARINI O'RGANISH . *Ta'lim Innovatsiyasi Va Integratsiyasi*, 10(3), 168–173.

35. Ergasheva Gulshan Tokhirovna. (2023). Study of clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus in middle and old age. *Journal of Science in Medicine and Life*, 1(4), 16–19.

36. Saidova, L. B., & Ergashev, G. T. (2022). Improvement of rehabilitation and rehabilitation criteria for patients with type 2 diabetes.

37. Ergasheva, G. (2023). METHODS TO PREVENT SIDE EFFECTS OF DIABETES MELLITUS IN SICK PATIENTS WITH TYPE 2

DIABETES. *International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research*, 3(10), 104-108.

38. Ergasheva, G. T. (2022). QANDLI DIABET BILAN KASALLANGANLARDA REABILITATSIYA MEZONLARINI TAKOMILASHTIRISH. *TA'LIM VA RIVOJLANISH TAHLILI ONLAYN ILMIY JURNALI*, 2(12), 335-337.

39. Rasulov, Z. I. (2023). COMPARATIVE STUDY OF LINGUISTIC PHENOMENA OF A NATIONAL-CULTURAL NATURE, REPRESENTING MYTHOLOGICAL LINGUISTIC UNITS IN ENGLISH AND UZBEK LANGUAGES. *FORMATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGY AS INTERDISCIPLINARY SCIENCES*, 2(20), 19-24.

40. 2. Rasulov, Z. I. (2023). THE NOTION OF NON-EQUIVALENT WORDS AND REALIAS IN ENGLISH AND UZBEK LANGUAGES. *Finland International Scientific Journal of Education, Social Science & Humanities*, 11(6), 35-40.

41. 3. Rasulov, Z. (2023). LISONIY TEJAMKORLIKNING AXBOROT IFODASIDAGI ORTIQCHALIKKA MUNOSABATI. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 42(42).

42. 4. Rasulov, Z., & Artikov, A. (2023, May). THE PRINCIPLE OF REDUNDANCY IN COMPOUND SENTENCES. In *Integration Conference on Integration of Pragmalinguistics, Functional Translation Studies and Language Teaching Processes* (pp. 1-4).

43. 5. Rasulov, Z. (2023). The principle of cognitive economy as an important factor in information transmission. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 42(42).

44. 6. Rasulov, Z. (2023). ПРИНЦИПЫ ЭКОНОМИИ ФОНАЦИОННОЙ ЭНЕРГИИ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 42(42).

45. 7. Rasulov, Z. (2023). PEDAGOGIKA VA PSIXOLOGIYADA MANIPULYATSIYA TUSHUNCHASI. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu. uz)*, 39(39).