

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-192-203>

Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей

Лошкова Е. В., Кондратьева Е. И., Одинаева Н. Д., Хавкин А. И.

ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области», 115093, Москва, Большая Серпуховская, д. 62, Россия

Для цитирования: Лошкова Е. В., Кондратьева Е. И., Одинаева Н. Д., Хавкин А. И. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере различных клинических моделей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 192–203. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-192-203

✉ Для переписки:

Лошкова

Елена

Владимировна

loshkova@rambler.ru

Лошкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; доцент каф. госпитальной педиатрии, каф. факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования

Одинаева Нуриносо Джумаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Института

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии, главный научный сотрудник отдела педиатрии

Резюме

В основе концепции настоящего обзора литературы положена научная гипотеза о том, что воспаление, являющееся основой различных заболеваний, имеет общие особенности, этапы, патофизиологически активные вещества, контролирующие активность воспалительных реакций, и общий генетический контроль. В настоящем обзоре литературы отдельные заболевания на основе ведущих патогенетических механизмов воспаления сгруппированы в несколько моделей: аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную, метаболическую, аллергическую. В связи со значением 25 (ОН) D для здоровья человека, его роли в патогенезе ряда заболеваний, многообразием функций и сложностью метаболизма, обусловленного полиморфизмом генов-регуляторов, с одной стороны представляется весьма актуальным мониторинг обеспеченности этим биологически активным эффектором различных групп населения, а также, своевременное выявление недостаточной обеспеченности и необходимости дополнительного приема витамина D, переходом на таргетную терапию при необходимости, а с другой стороны изучение отдельных особенностей молекулярно-генетических механизмов его влияния на течение и исход заболеваний с различными патофизиологическими механизмами воспаления.

Ключевые слова: дети, витамин D, дефицит 25(OH)D, воспаление, цитокины, VDR

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QAAEIE





Modern understanding of vitamin D and the genetic regulation of inflammation in various clinical models

E. V. Loshkova, E. I. Kondratyeva, N. D. Odinaeva, A. I. Khavkin

Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow region, 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya, 62, Russia

For citation: Loshkova E. V., Kondratyeva E. I., Odinaeva N. D., Khavkin A. I. Modern understanding of vitamin D and the genetic regulation of inflammation in various clinical models. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 192–203. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-192-203

✉ *Corresponding author:*

Elena V Loshkova

loshkova@rambler.ru

Elena V. Loshkova, MD, PhD, MSci (Med), Associate Professor, Department of hospital pediatrics, department faculty pediatrics with a course of childhood diseases of the medical faculty; *ORCID: 0000-0002-3043-8674*

Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, DSci (Med), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education; *ORCID: 0000-0001-6395-0407*

Nurinis D. Odinaeva, MD, PhD, DSci, Professor, Director; *ORCID: 0000-0001-5214-8072*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSci (Med), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery, Chief Researcher of the Pediatrics Department; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Summary

The concept of this literature review is based on the scientific hypothesis that inflammation, which is the basis of various diseases, has common features, stages, pathophysiologically active substances that control the activity of inflammatory reactions, and general genetic control. In this literature review, individual diseases are grouped into several models based on the leading pathogenetic mechanisms of inflammation: autoimmune, microbial, lymphoproliferative, metabolic, and allergic. In connection with the importance of 25(OH) D for human health, its role in the pathogenesis of a number of diseases, the diversity of functions and the complexity of metabolism due to polymorphism of regulatory genes, on the one hand, it seems very important to monitor the supply of this biologically active effector to various population groups, as well as, timely detection of insufficient supply and the need for additional intake of vitamin D, switching to targeted therapy if necessary, and on the other hand, the study of certain features of the molecular genetic mechanisms of its influence on the course and outcome of diseases with various pathophysiological mechanisms of inflammation.

Keywords: children, vitamin D, 25(OH) D, deficiency, inflammation, cytokines, VDR

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Модели воспаления

В основе концепции настоящего обзора литературы положена научная гипотеза о том, что воспаление, являющееся основой различных заболеваний, имеет общие особенности, этапы, патофизиологически активные вещества, контролирующие активность воспалительных реакций, и общий генетический контроль [1–3]. Метаболиты витамина D (25(OH)D, 1,25(OH)D) являясь патофизиологически активными молекулами активируют и ингибируют воспалительный процесс, в том числе, оказывая влияние на цитокины и их рецепторы (IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10) [4–6]. В свою очередь продукция патофизиологически активных веществ находится под контролем гена рецептора витамина D (VDR) и генов цитокинов (IL1- β +3953, IL1RN*VNTR, TNFA*G-308A) [7–9]. В настоящем обзоре литературы отдельные заболевания на основе ведущих патогенетических механизмов воспаления сгруппированы в несколько моделей. Так, аутоиммунная

модель воспаления включает целиакию, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит. Ведущим патофизиологическим механизмом реализации и прогрессирования аутоиммунного воспаления является выработка аутоантител и повреждение ими клеток-мишеней, опосредующих развитие клинической картины. Микробно-воспалительная модель рассматривается на примере муковисцидоза и хронического пиелонефрита. Микробное воспаление чаще всего индуцируется вирусами, бактериями и грибами, и ответ на него обусловлен как характеристиками и свойствами самого микроба, так и во многом, особенностями генетического контроля и коморбидностью пациента [9]. Особенно отчетливо эти особенности прозвучали в период пандемии COVID-19 [10, 11]. Лимфопролиферативная модель воспаления представлена онкогематологическими заболеваниями, ведущую роль в прогрессировании

и исходе которых играет, в свою очередь, микробный фактор, часто являющийся определяющим [12]. Метаболическая модель воспаления рассматривается на примере ожирения и снижения минеральной плотности кости. Аллергическая воспалительная модель представлена в обзоре бронхиальной астмы.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями на примере

заболеваний с различным характером воспаления была показана противовоспалительная активность метаболитов витамина D при его нормальном содержании в сыворотке крови, которая проявляется подавлением секреции провоспалительных патофизиологически активных молекул и увеличением продукции противовоспалительных молекул.

Современные представления о VDR и 25(OH)D

Ген, кодирующий рецептор витамина D (VDR) изменяет транскрипцию генов-мишеней, ответственных за широкий спектр биологических ответов, и является наиболее широко изучаемой мишенью на пути обмена витамина D (Рисунок 1).

Важной функцией 1,25(OH)₂D₃ является стимуляция трансцеллюлярного транспорта кальция в кишечнике за счет увеличения экспрессии кальциевого канала апикальной мембраны TRPV6 (белок мембранного кальциевого канала, который вовлечен в первую стадию абсорбции кальция в кишечнике) и кальцийсвязывающего белка – кальбиндина-D9k. Транспорт кальция в кровотоки осуществляется через базолатеральную мембрану посредством PMCA1b (кальций-транспортирующая АТФ-аза плазматической мембраны типа 1b). Этот процесс усиливается при низком потреблении кальция с пищей. При высоком потреблении кальция преобладает межклеточный транспорт кальция, но исследования показывают, что этот путь также может регулироваться 1,25(OH)₂D₃ [13–17].

Помимо проксимального отдела тонкой кишки в экспериментальных исследованиях продемонстрирован активный транспорт кальция в дистальных отделах кишечника, в частности, слепой и толстой кишке. Самый высокий уровень экспрессии TRPV6 характерен для дистального отдела кишечника, а общее всасывание кальция значительно выше, когда после обширной резекции тонкой кишки сохраняется толстая кишка [16–18].

В клетках проксимальных почечных канальцев экспрессия CYP27B1 (цитохром P450-зависимая монооксигеназа семейства 27, подсемейство В, член 1) подавляет всасывание 1,25(OH)₂D₃ и FGF23 (фактора роста фибробластов 23). FGF23 также стимулирует выведение фосфата за счет снижения экспрессии транспортеров фосфата NPT2a/c в апикальной мембране и передает сигналы путем связывания с несколькими комплексами FGFR1-Klotho (антивозрастной белок Klotho – ко-фактор FGF23) в проксимальных канальцах или путем индукции паракринного фактора (фактора X) в дистальных канальцах, где присутствуют многочисленные комплексы FGFR1-Klotho (антивозрастной белок Klotho – ко-фактор FGF23). Почечная реабсорбция кальция в дистальных канальцах стимулируется 1,25(OH)₂D₃. 1,25(OH)₂D₃ увеличивает экспрессию кальбиндина-D9k и кальбиндина-D28k и, в меньшей степени, TRPV5 (кальциевый ионный канал). Транспорт кальция на базолатеральной стороне опосредуется PMCA1b (кальций-транспортирующая АТФаза плазматической мембраны типа 1b) и NCX1 (sodium/calcium exchanger – натрий-кальциевый обменник) [16, 17].

При отрицательном балансе кальция, когда действие VDR в кишечнике нарушено или потребление кальция с пищей низкое, всасывание кальция в кишечнике снижается, однако нормальный уровень кальция в сыворотке может поддерживаться повышенными уровнями 1,25(OH)₂D₃ и ПТГ (паратиреоидного гормона), что увеличивает резорбцию

Рисунок 1.
Эффекты VDR и 1,25(OH)₂D₃ в тонкой кишке [17]
Figure 1.
Effects of VDR and 1,25(OH)₂D₃ in the small intestine [17]

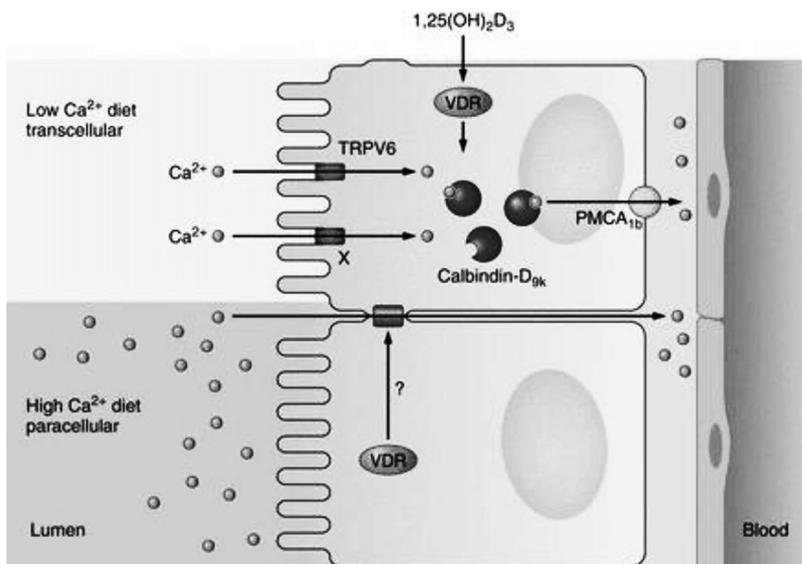


Рисунок 2.
Эффекты VDR и 1,25(OH)₂D₃ в тонкой кишке [17]
Figure 2.
Effects of VDR and 1,25(OH)₂D₃ in the small intestine [17]

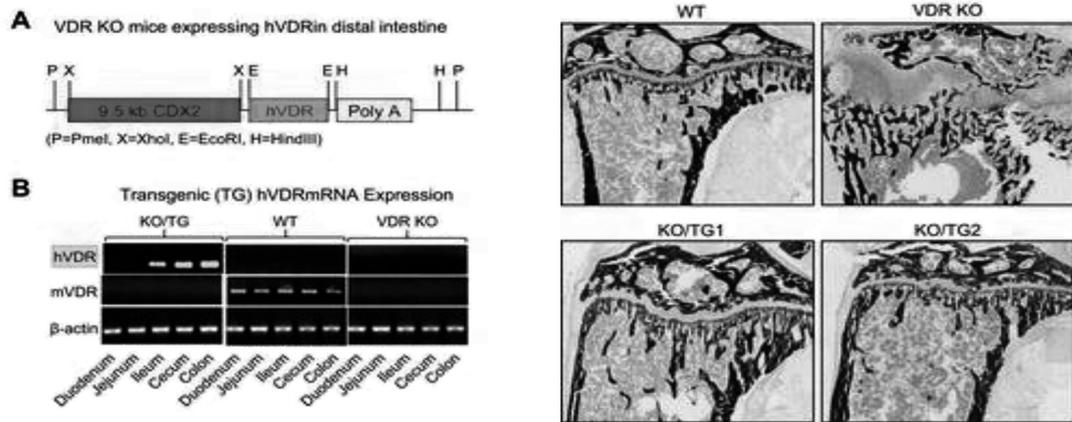
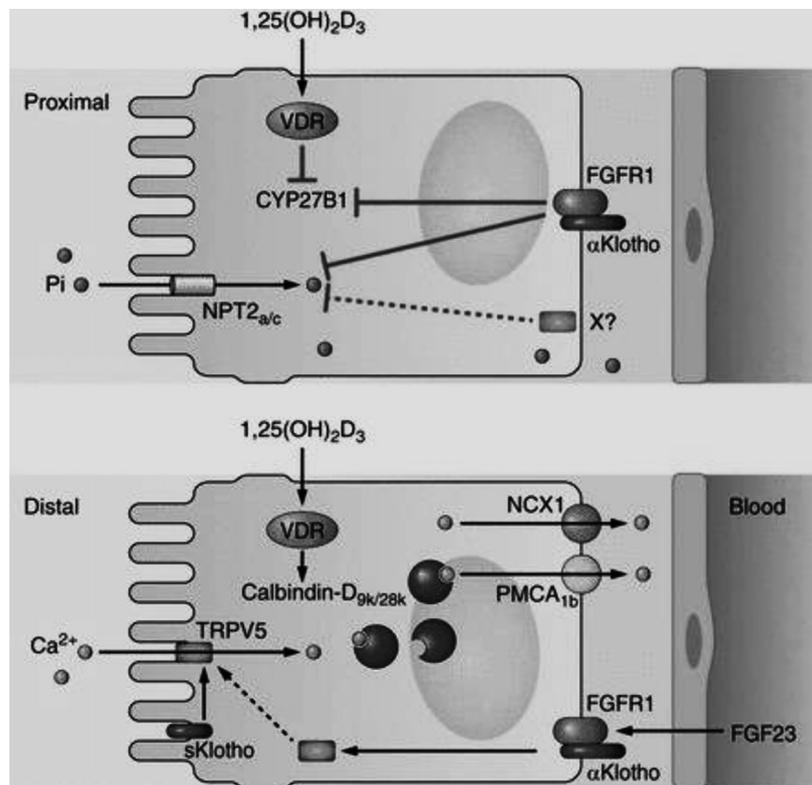


Рисунок 3.
Эффекты VDR и 1,25(OH)₂D₃ в почках [17]
Figure 3.
Effects of VDR and 1,25(OH)₂D₃ in the kidneys [17]



кости и снижает минерализацию костного матрикса. При нормальном или положительном балансе кальция нормальный уровень 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке способствует всасыванию кальция в кишечнике. Этот путь доставляет достаточно кальция для адекватной минерализации костного матрикса. Передача сигналов VDR в остеопрогениторах (клетках – предшественниках остеобластов) увеличивает экспрессию RANKL (система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В) и стимулирует остеокластогенез, тогда как действие VDR в зрелых остеобластах оказывает антикатаболическое действие, снижая экспрессию RANKL, и проявляя анаболические эффекты, стимулируя передачу сигналов LRP-5 (белок, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности) [16, 17].

- а) Белок, связывающий витамин D (VDBP) и кодируемый геном GC, соединяется с эргокальциферолом/холекальциферолом, чтобы транспортироваться в печень.
- б) В печени 25-гидроксилаза, кодируемая геном CYP2R1 (ген, расположенный на хромосоме 11p15.2., и кодирующий синтез цитохрома P450 2R1 – фермента, который является основной витамин-D25-гидроксилазой), превращает эргокальциферол и холекальциферол в кальцидиол, а затем кальцидиол связывается с VDBP и транспортируется в почки;
- в) В почках кальцидиол превращается в кальцитриол ферментом 1 альфа-гидроксилазой, кодируемой геном CYP27B1 (цитохром P450-зависимая монооксигеназа семейства 27, подсемейство В, член 1).

Рисунок 4.
Эффекты VDR и 1,25(OH)₂D₃ в костной ткани [17]
Figure 4.
Effects of VDR and 1,25(OH)₂D₃ in bone tissue [17]

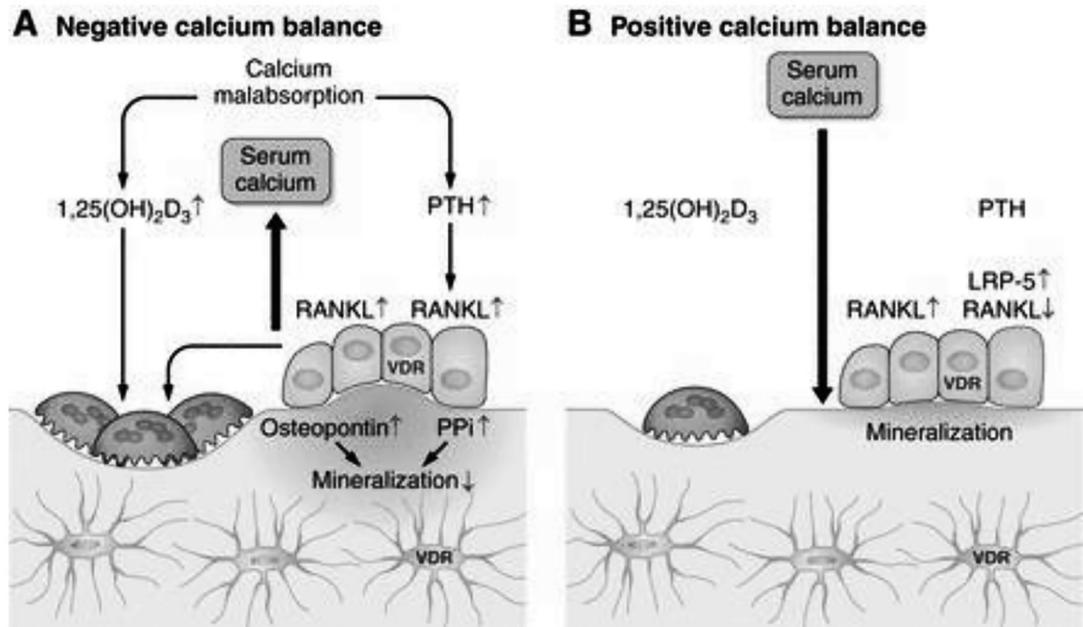
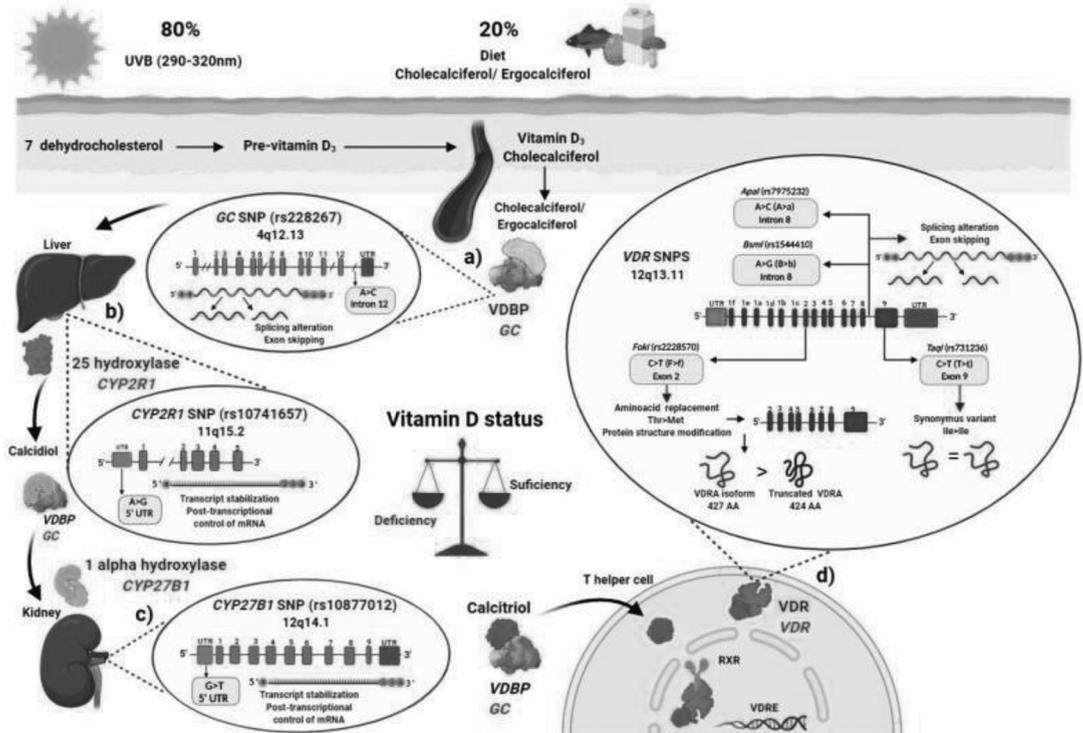


Рисунок 5.
Полиморфизм ключевых генов, связанных с метаболизмом витамина D [17]
Figure 5.
Polymorphism of key genes associated with vitamin D metabolism [17]



d) После того, как кальцитриол проникает в клетки-мишени он связывается с рецептором витамина D (VDR), кодируемым геном VDR. Затем комплекс VDR-кальцитриол в цитозоле перемещается в ядро, где связывается с рецептором ретиноида X (RXR). Этот гетеродимерный комплекс VDR/RXR связывается со специфической VDRE в промоторах генов, которые он регулирует.

VDR является членом суперсемейства рецепторов стероидных/тиреидных гормонов. VDR, расположен на 12 хромосоме 12 (12q.13.11), включает около

100 000 п.н. ДНК, и только 4600 п.н. кодируют белок VDR. VDR состоит из 9 экзонов и 8 интронов [19].

Функционально VDR представляет собой фактор транскрипции, регулируемый связыванием лиганда и фосфорилированием [19]. Это растворимый белок из 427 аминокислот, расположенный в основном в ядре, цитоплазме клетки и клеточной мембране, откуда он перемещается в ядро через систему микротрубочек после взаимодействия со своим лигандом – кальцитриолом [20].

VDR имеет высокую вариабельность полиморфных последовательностей, которые возникают как в кодирующих, так и некодирующих частях

гена, и это ведет к изменениям его функции за счет активации экспрессии гена, реже структуре белка. Ген VDR определяет классические (рисунки 3–6) и неклассические эффекты витамина D. Из более чем 900 известных SNP наиболее изученными являются ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) [19, 20].

FokI (rs2228570), расположенный во 2 экзоне, который отвечает за замену треонина на метионин (C>T, F>f). Присутствие FokI C аллеля (F-аллель) отвечает за образование стартового кодона (ATG), который транслируется в более короткий усеченный белок VDR из 424 аминокислот с большей транскрипционной активностью по сравнению с изоформой VDR A из 427 аминокислот (аллель f); BsmI (rs1544410), расположен в 8 интроне, представляет собой изменение A>G (также называемое B>b), может влиять на стабильность (мРНК) и экспрессию гена VDR, а также может вызывать изменение в сплайсинге; ApaI (rs7975232), расположен в 8 интроне VDR, представляет собой изменение A>C (также называемое A>a), не изменяет аминокислотную последовательность белка VDR, но может влиять на стабильность мРНК и экспрессию

гена VDR; TaqI (rs731236) расположен в 9 экзоне VDR, представляет изменение C>T (также называемое T>t) и вызывает изменение аминокислоты изолейцин в кодирующей последовательности. Все перечисленные SNP связаны с изменением сыровоточного уровня витамина D [19, 20].

Таким образом, VDR активируется связыванием $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и экспрессируется в большинстве иммунных клеток, включая В- и Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Многочисленные исследования случай-контроль, метаанализы демонстрируют наличие высокого или низкого риска с учетом этнической принадлежности, особенностей фенотипов (осложненные, неосложненные, коморбидные и т.д.). В частности, для СД 1 типа было выявлено снижение риска в европейской популяции среди носителей генотипов Ff и FF FokI (rs2228570), напротив, среди африканцев зарегистрирован высокий риск СД 1 типа [21]. TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) и ApaI (rs7975232) не показали взаимосвязи с заболеванием в общей популяции, однако для американской популяции и BsmI (rs1544410) было выявлено снижение риска СД 1 типа [21].

Молекулярные основы плейотропного эффекта витамина D и его метаболитов

Влияние витамина D на клетки иммунной системы (врожденный иммунитет)

Макрофаги и моноциты

Исторические доказательства связи витамина D с врожденным иммунитетом получены еще в середине 1800-х и начале 1900-х годов до эры антибиотиков о том, что богатый витамином D3 жир печени трески и воздействие солнечного света использовались для лечения туберкулеза (ТБ) [22]. Современные исследования объясняют терапевтические эффекты рыбьего жира и солнечного света на клеточном уровне. В присутствии инфекции активированные макрофаги и моноциты, индуцированные сигнализацией toll-подобных рецепторов и воздействием воспалительных цитокинов, таких как интерферон- β (IFN- β), экспрессируют CYP27B1, который превращает $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [23]. Затем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ усиливает антимикробную активность макрофагов и моноцитов аутокринным способом посредством передачи сигналов VDR-RXR, что, в свою очередь, стимулирует выработку эндогенного антимикробного пептида – кателицидина LL-37 [24]. Кателицидин проявляет активность в отношении

бактерий и грибов, дестабилизируя их мембраны, а также разрушает вирусные оболочки и изменяет жизнеспособность клеток-мишеней хозяина [25]. Этот процесс особенно эффективен при гранулематозном воспалении, таком как туберкулез, грибковые инфекции, саркоидоз и некоторые лимфомы. Макрофаги продуцируют $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не только с целью увеличения выработки кателицидина LL-37, но и для влияния на функцию близлежащих лимфоцитов [26]. Однако последствием этой паракриной функции является то, что макрофаги производят избыточное количество $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, которое попадает в кровотоки и стимулирует всасывание кальция в кишечнике и мобилизацию кальция в костях, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциемии [27, 28]. Это становится более вероятно, когда уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), что является объяснением того, почему у пациентов с гранулематозным воспалением летом развивается гиперкальциемия [29].

Антигенпрезентирующие клетки и естественные клетки-киллеры

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ модулирует дифференцировку и функции антигенпрезентирующих клеток, заставляя их становиться менее зрелыми и толерогенными, что проявляется снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса и ко-стимулирующих молекул на клеточной поверхности [30]. Это приводит к снижению презентации антигена и продукции интерлейкина-12 (IL-12), а также к увеличению продукции IL-10 – одного из основных толерогенных цитокинов [31]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ также

подавляет экспрессию toll-подобных рецепторов на моноцитах и ингибирует продукцию некоторых воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6 и IL-17 [32, 33]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что дифференцировка и функция естественных киллеров (NK) может изменяться после обработки $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Однако до сих пор неясно, индуцирует ли $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ или ингибирует функцию NK-клеток, поскольку данные о влиянии $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на NK-клетки противоречивы [32–34].

Эндотелиальные клетки и проницаемость сосудов

Ряд экспериментальных исследований показал, что витамин D и его метаболиты модулируют функцию эндотелия и проницаемость сосудов посредством множественных геномных и внегеномных эффектов. Например, Гибсон и соавт. [35] продемонстрировали на модели эндотелиальных клеток капилляров кожи человека, что витамин D₃, 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D негеномно стабилизируют эндотелий сосудов. Исследования также показали, что 1,25(OH)₂D является регулятором транскрипции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), вызывая повышенную регуляцию экспрессии гена eNOS и, следовательно, увеличивающую продукцию оксида азота эндотелием [36,37]. Интересно, что влияние 1,25(OH)₂D₃ на продукцию оксида азота эндотелием проявлялось наиболее устойчиво в течение одной минуты после введения соединения и было негеномным. Показано, что активация VDR 1,25(OH)₂D на мембране эндотелиальной клетки увеличивает активность eNOS через внутриклеточные пути аденилатциклазы/

циклического аденозинмонофосфата (AC/cAMP) и инозитолтрифосфат/диацилглицерин (IP₃/DAG), что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция. Активация VDR также увеличивает синтез eNOS через путь фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа b (PI3K/Akt), который запускает фосфорилирование серина-1779 на eNOS [38]. Кроме того, Суенца и соавт. [39] в экспериментальных условиях на модели крыс с умеренной показали, что 1,25(OH)₂D₂ способствует межклеточной адгезии в эндотелии сосудов, синтезу кадгерина и ингибирует организацию волокон F-актина, тем самым предотвращая образование эндотелиальных внутриклеточных промежутков и уменьшения повреждение эндотелия при хроническом заболевании почек.

Таким образом, очевидно, что витамин D и его метаболиты оказывают плейотропное действие на эндотелий сосудов, которое защищает от дисфункции сосудов и повреждения тканей в результате местного и системного воспаления.

Кишечный эпителий и клетки Панета

Многочисленные исследования показали, что витамин D играет роль в поддержании целостности кишечника и гомеостаза кишечника между хозяином и микробиотой кишечника. Показано, что передача сигналов витамина D увеличивает жизнеспособность кишечных эпителиальных клеток, а его дефицит облегчает повреждение кишечного эпителия бактериальными липополисахаридами [40, 41]. Он способствует барьерной функции слизистой оболочки за счет увеличения экспрессии белков распознавания внутриклеточных

патогенов и белков эпителиальных мембран [42, 43]. Более того, 1,25(OH)₂D индуцирует продукцию и секрецию антимикробных пептидов эпителиальными клетками кишечника, клетками Панета и интраэпителиальными лимфоцитами [44, 45]. Это приводит к ограничению транслокации кишечных бактерий в интерстиций и поддержанию гомеостаза кишечника, который, как полагают, участвует в патогенезе множественных аутовоспалительных и метаболических нарушений [46, 47].

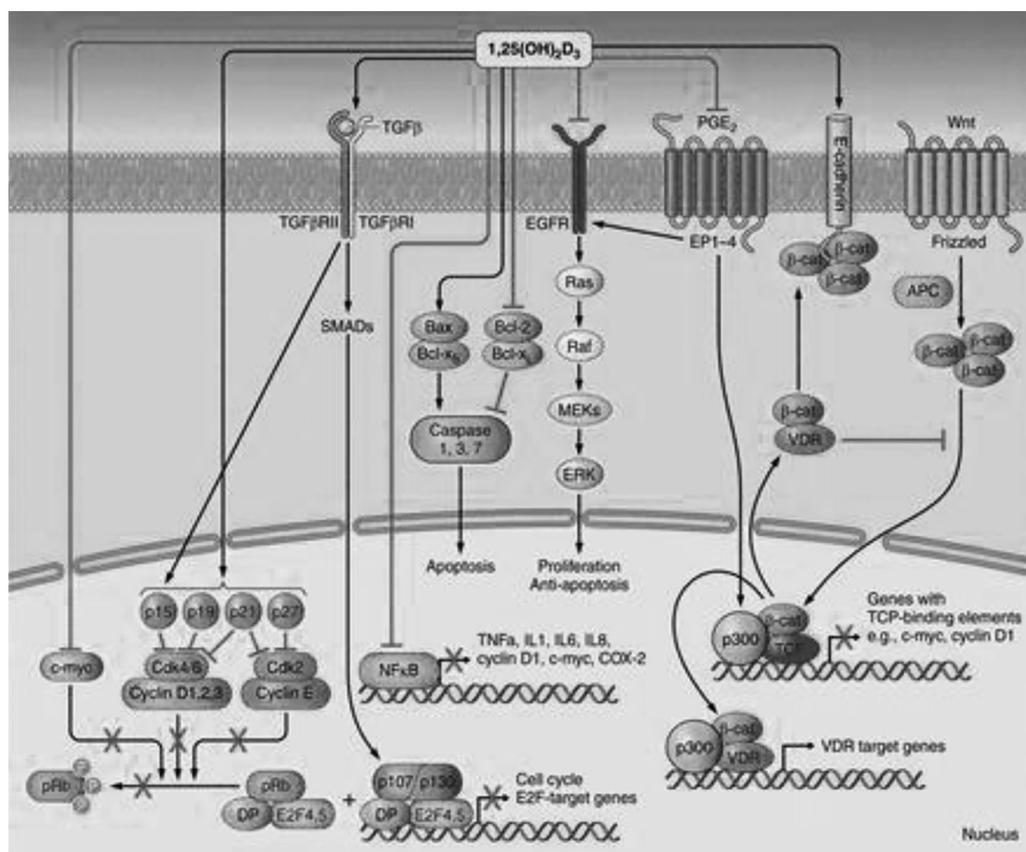
Влияние витамина D на клетки иммунной системы (приобретенный иммунитет)

T-лимфоциты

Первоначально было замечено, что линия клеток моноцитов человека U937, клональные T-клетки человека и моноклеарные клетки периферической крови человека экспрессируют VDR [48, 49]. Дальнейший анализ показал, что моноциты периферической крови экспрессируют VDR, а T-лимфоциты в состоянии покоя – нет. Когда покоящиеся T-лимфоциты стимулировались фитогемагглютинином, они становились активными и экспрессировали VDR [48, 49]. Более того, известно, что активированные T-лимфоциты экспрессируют CYP27B1, который опосредует локальное превращение 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, который, как полагают, стимулирует активацию VDR [48, 49] (рис. 2). Как правило, 1,25(OH)₂D, продуцируемый локально моноцитами/макрофагами, приводит к резкому сдвигу иммунного статуса от провоспалительного состояния к толерогенному. 1,25(OH)₂D подавляет пролиферацию T-лимфоцитов и модулирует продукцию и дифференцировку цитокинов с различными эффектами на разные подгруппы T-лимфоцитов [49]. 1,25(OH)₂D способствует переходу от иммунного профиля Th1 и Th17 к Th2 за счет подавления экспрессии цитокинов Th1 (IL-2, IFN-γ, TNF-α) и Th17 (IL-17, IL-21) при одновременном индуцировании экспрессии цитокинов Th2 (ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [50, 51]. 1,25(OH)₂D также может способствовать дифференцировке регуляторных T-клеток (T-reg) как прямо, так и косвенно через свое взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, что приводит к подавлению провоспалительного ответа [50, 51], что считается одним из объяснений как витамин D может оказывать защитное действие против аутоиммунных заболеваний. Подобно T-хелперам, цитотоксические T-лимфоциты (CTL) экспрессируют как CYP27B1, так и VDR, и может наблюдаться повышенная регуляция VDR в ответ на инфекцию, а также стимуляцию митогена, что свидетельствует о координированной регуляции сигнального пути VDR и ответов CTL [52, 53]. Исследования показали, что снижение соотношения CD4/CD8 – индикатора повышенной иммунной активации было связано с низким уровнем 25(OH)D [54] и что прием 5000–10000 МЕ витамина D₃ был связан с увеличением CD4/CD8 [55, 56]. Однако мало что известно о прямом влиянии витамина D на CTL. Эффекты 1,25(OH)₂D на дифференцировку, пролиферацию и функции CTL, вероятно, опосредуются в результате прямой внутриклеточной активацией VDR, так и изменением передачи сигналов цитокинов через T-хелперные клетки и антигенпрезентирующие клетки [49, 53].

Рисунок 6. Противовоспалительные эффекты витамина D на примере онкологических заболеваний [61]
Figure 6. Anti-inflammatory effects of vitamin D in the case of cancer [61]



В-лимфоциты

Известно, что неактивные В-лимфоциты не имеют VDR, и только, активируясь для пролиферации митогенами, они экспрессируют VDR [57] (рис. 2). Первоначально было обнаружено, что 1,25(OH)₂D ингибирует синтез иммуноглобулинов, и, следовательно, потенциально может быть вредным для иммунной системы. Однако различные исследования продемонстрировали, что 1,25(OH)₂D модулирует функцию Т-клеток, а также регулирует активность В-клеток. В гиперактивном состоянии 1,25(OH)₂D, по-видимому, ослабляет синтез иммуноглобулинов с помощью различных механизмов. 1,25(OH)₂D подавляет образование плазматических клеток и индуцирует апоптоз как активированных В-клеток,

так и плазматических клеток [58]. 1,25(OH)₂D ингибирует опосредованную цитокинами активацию В-клеток, воздействуя на Т-хелперные клетки, напрямую способствует выработке противовоспалительных цитокинов В-клетками (IL-10, CCR10), подавляет дифференцировку зрелых В-клеток в плазматические клетки и переключение классов В-клеток памяти [59].

Считается, что, контролируя активность В-клеток и трансформацию В-клеток в плазматические клетки, 1,25(OH)₂D помогает снизить продукцию аутоантител, тем самым снижая риск опосредованных антителами аутоиммунных заболеваний, таких как ДБСТ [60].

Витамин D, ген VDR и цитокиновый каскад

Витамин D, в свою очередь, подавляет провоспалительные цитокины – TNFα, интерлейкин- 2 (IL-2), IL-17, IL-8, и IL-13, а также интерферон γ (IFN-γ), ингибирует противовоспалительный IL-4 и стимулирует противовоспалительный IL-10 [31–33,50,51]. Кроме того, холекальциферол сдвигает баланс иммунного ответа от Th1 к Th2-фенотипу.

На модели канцерогенеза было показано, что 1,25(OH)₂D₃-индуцированные сигнальные пути участвуют в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и воспаления. 1,25(OH)₂D₃ препятствует переходу G1 в S-фазу клеточного цикла либо напрямую, путем увеличения продукции ингибиторов циклин-зависимых киназ, либо косвенно через индукцию других факторов роста, например, TGF-β, EGF. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ индуцирует апоптоз за счет активации TNF-α, EGF, β-катенина и простагландинов.

1,25(OH)₂D₃ обладает также иммуносупрессивной активностью, на что указывает подавление транскрипции NFκB-опосредованного гена, приводящее к подавлению продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8 и TNF-α (рис. 6) [61].

На примере многочисленных заболеваний с различным характером воспаления были продемонстрированы противовоспалительные эффекты кальцидиола при его нормальном статусе, заключающиеся в ингибировании синтеза провоспалительных молекул, индукции антимикробных пептидов и противовоспалительных цитокинов, и, напротив, индукция синтеза провоспалительных цитокинов (рис. 7) и прогрессирование заболеваний, а также снижение эффективности медикаментозной и немедикаментозной (безглютеновая диета) терапии на фоне его дефицита (Таблица 1).

Рисунок 7.
Влияние VDR и 25(OH)D на продукцию цитокинов [51]
Figure 7.
Effect of VDR and 25(OH)D on cytokine production [51]

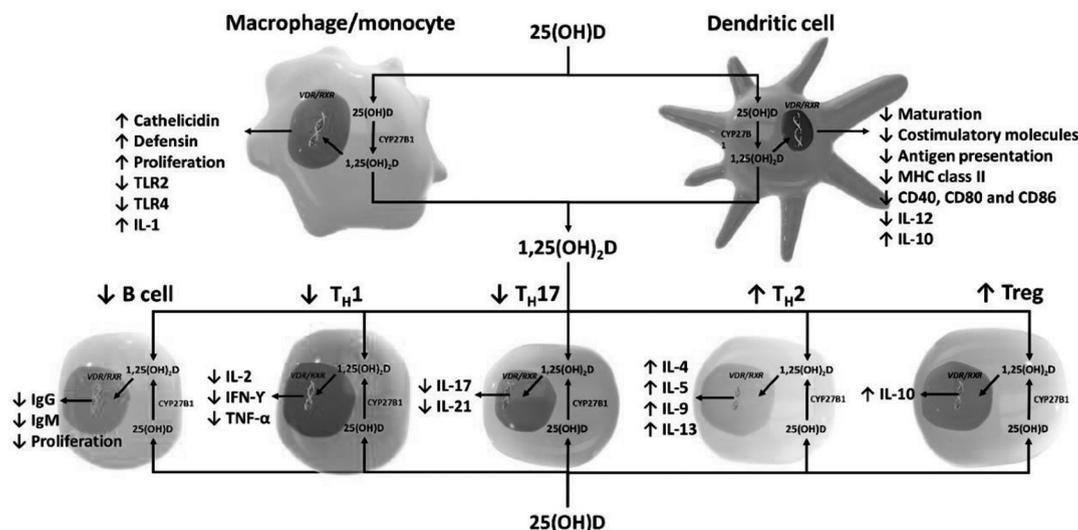


Таблица 1
Влияние VDR и 25(OH)D на продукцию цитокинов на примере различных моделей воспаления
Примечание: РА – ревматоидный артрит, СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
Table 1
Effect of VDR and 25(OH)D on cytokine production in different models of inflammation

Цитокины	Эффекты иммунологические	Эффекты патофизиологические и клинические	Ссылки
Аллергическое воспаление: бронхиальная астма			
TNFα	↓ синтез	Летальный исход ассоциирован с ↓ 25(OH)D	[62]
IL8	↓ синтез		[62]
IL-10	↑ синтез	Увеличение количества регуляторных Т-клеток	[63, 64]
CCL5 (RANTES)	↓ синтез		[65]
CXCL10 (IP-10)	↓ синтез	Уменьшение спазма гладкомышечных клеток	
Фракталкин	↓ синтез		[66]
Импортин α3	↓ синтез		[67]
CCL2, CCL13, CXCL12	↓ синтез	Снижение воспалительной инфильтрации	[62]
IL8	↓ синтез		
IL-2, 6, 8, 17 и 18	↓ синтез	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов на фоне приема витамина D (p <0,001)	[68]
IL-11	↑ синтез	Увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов на фоне приема витамина D (p <0,001)	
IL-6, IL-8 Тромбомодулин	↑ синтез	Дефицит витамина D связан с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункцией, дислипидемией	[69]
Микробное воспаление: муковисцидоз и пиелонефрит			
IL-1β, TNFα	↓ синтез	Высокая концентрация цитокинов ассоциирована со снижением функции легких, развитием МЗСД, склерозированием клубочков на фоне пиелонефрита	[70, 71]
Аутоиммунное воспаление: РА, СД 1 типа, целиакия			
IL-1β, TNFα	↓ синтез	Выше активность воспаления и болевой синдром при РА; Прогрессирование инсулита при СД 1 типа; Рефрактерное течение и плохой ответ на безглютеновую диету	[1, 7, 21, 26, 37, 72]

Заключение

Таким образом, данные многочисленных исследований демонстрируют важность изучения статуса витамина D, его патофизиологических эффектов, функций и влияния на течение отдельных заболеваний и их фенотипов с параллельным изучением

цитокинового каскада и механизмов его регуляции для того, чтобы иметь более полную картину о патогенезе и патофизиологии воспалительных моделей с целью разработки новых терапевтических стратегий и персонализации уже имеющихся.

Вклад авторов

Кондратьева Е.И. – разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Лошкова Е.В. – структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных.

Хавкин А.И. – структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных.

Одинаева Н.Д. – постановка цели, разработка концепции, контроль выполняемости.

Contribution

E. I. Kondratiev – development of the concept and design, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication.

E. V. Loshkova – structuring the material and writing an article, analysis and interpretation of data.

A. I. Khavkin – structuring the material and writing an article, analysis and interpretation of data.

N. D. Odinaeva – goal setting, concept development, performance control.

Литература | References

1. Ying L., Zhang Y., Yin J., Wang Y., Lu W., Zhu W., Bao Y., Zhou J. Classic Type 1 Diabetes Mellitus and Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus: Similarity and Discrepancy of Immunological Characteristics and Cytokine Profile. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Nov 30;14:4661–4670. doi: 10.2147/DMSO.S334712. PMID: 34876826; PMCID: PMC8643161.
2. Dinarello C. A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Oct; 15(10):612–632.
3. Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C. A., Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer.* 2021 Aug;21(8):481–499. doi: 10.1038/s41568–021–00363-z. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34083781; PMCID: PMC8173513.
4. Wolsk H.M., Harshfield B.J., Laranjo N., et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1423–9.e5.
5. Galvão A.A., de Araújo Sena F., Andrade Belitardo E.M.M., et al. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Jul 9;16:62. doi: 10.1186/s13223–020–00460-y. PMID: 32834827; PMCID: PMC7386242.
6. Alatshan A., Benkő S. Nuclear Receptors as Multiple Regulators of NLRP3 Inflammasome Function. *Front Immunol.* 2021 Feb 26;12:630569. doi: 10.3389/fimmu.2021.630569. PMID: 33717162; PMCID: PMC7952630.
7. Harrison S.R., Li D., Jeffery L. E., Raza K., Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan;106(1):58–75. doi: 10.1007/s00223–019–00577–2. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286174; PMCID: PMC6960236.
8. Umar M., Sastry K.S., Chouchane A.I. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2018 May 30;19(6):1618. doi: 10.3390/ijms19061618. PMID: 29849001; PMCID: PMC6032242.
9. Jaime J., Vargas-Bermúdez D.S., Yitbarek A., Reyes J., Rodríguez-Lecompte J. C. Differential immunomodulatory effect of vitamin D (1,25 (OH)₂ D₃) on the innate immune response in different types of cells infected in vitro with infectious bursal disease virus. *Poult Sci.* 2020 Sep;99(9):4265–4277. doi: 10.1016/j.psj.2020.06.006. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32867971; PMCID: PMC7598002.
10. Kazemi A., Mohammadi V., Aghababae S.K., Golzarand M., Clark C.C.T., Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr.* 2021 Oct 1;12(5):1636–1658. doi: 10.1093/advances/nmab012. Erratum in: *Adv Nutr.* 2021 Oct 1;12(5):2040–2044. PMID: 33751020; PMCID: PMC7989595.
11. Bae J.H., Choe H. J., Holick M. F., Lim S. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity: Vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Jun;23(3):579–599. doi: 10.1007/s11154–021–09705–6. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982377; PMCID: PMC8724612.
12. EHarouni D., Yassin D., Ali N., Gohar S., Zaky I., Adwan H., Sidhom I. A Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association With Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2018; 8:541. Epub 2018 Nov 23. doi: 10.3389/fonc.2018.00541
13. Akhter S., Kutuzova G. D., Christakos S., DeLuca H. F. Calbindin D9k is not required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated Ca²⁺ absorption in small intestine. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Apr 15; 460(2):227–32.
14. Benn B.S., Ajibade D., Porta A., et al. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology.* 2008 Jun; 149(6):3196–205.
15. Cui M., Li Q., Johnson R., Fleet J. C. Villin promoter-mediated transgenic expression of transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (TRPV6) increases intestinal calcium absorption in wild-type and vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res.* 2012 Oct; 27(10):2097–107.
16. Christakos S., Seth T., Hirsch J., Porta A., Moulas A., Dhawan P. Vitamin D biology revealed through the study of knockout and transgenic mouse models. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:71–85. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812–161249
17. Christakos S., Lieben L., Masuyama R., Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5;3:496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230
18. Zhang W., Na T., Wu G., Jing H., Peng J. B. Down-regulation of intestinal apical calcium entry channel TRPV6 by ubiquitin E3 ligase Nedd4–2. *J Biol Chem.* 2010 Nov 19;285(47):36586–96. doi: 10.1074/jbc.M110.175968
19. Gado K.H., Gado T. H., Samie R. M.A., Khalil N. M., Emam S. L., Fouad H. H. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt. Rheumatol.* 2017;39:159–164. doi: 10.1016/j.ejr.2016.11.003
20. Zenata O., Vrzal R. Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. *Oncotarget.* 2017 May 23;8(21):35390–35402. doi: 10.18632/oncotarget.15697
21. Zhai N., Bidares R., Makoui M. H., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020 Aug 8;20(1):121. doi: 10.1186/s12902–020–00575–8. PMID: 32771009; PMCID: PMC7414991.
22. Herr C., Greulich T., Koczulla R. A., et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infec-

- tion, and cancer. *Respir. Res.* 2011 Mar 18;12(1):31. doi: 10.1186/1465-9921-12-31
23. Adams J.S., Ren S., Liu P. T., et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009 Apr 1;182(7):4289–95. doi: 10.4049/jimmunol.0803736
 24. Shahmiri M., Enciso M., Adda C. G., Smith B. J., Perugini M. A., Mechler A. Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Sci Rep.* 2016 Nov 30;6:38184. doi: 10.1038/srep38184
 25. Sousa F.H., Casanova V., Findlay F., et al. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. *Peptides.* 2017 Sep;95:76–83. doi: 10.1016/j.peptides.2017.07.013
 26. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. The ongoing D-lemma of vitamin D supplementation for non-skeletal health and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Dec;26(6):301–305. doi: 10.1097/MED.0000000000000508
 27. Sharma O. P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: A clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Sep;6(5):442–7. doi: 10.1097/00063198-200009000-00010
 28. Hewison M., Kantorovich V., Liker H. R., et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: Evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res.* 2003 Mar;18(3):579–82. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.3.579
 29. Shirvani A., Kalajian T. A., Song A., Holick M. F. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):17685. doi: 10.1038/s41598-019-53864-1
 30. Széles L., Keresztes G., Töröcsik D., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is an Autonomous Regulator of the Transcriptional Changes Leading to a Tolerogenic Dendritic Cell Phenotype. *J Immunol.* 2009 Feb 15;182(4):2074–83. doi: 10.4049/jimmunol.0803345
 31. Urry Z., Xystrakis E., Richards D. F., et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):387–98. doi: 10.1172/JCI32354
 32. Weeres M.A., Robien K., Ahn Y.-O., et al. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. *J Immunol.* 2014 Oct 1;193(7):3456–62. doi: 10.4049/jimmunol.1400698
 33. Ota K., Dambaeva S., Kim M. W., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur J Immunol.* 2015 Nov;45(11):3188–99. doi: 10.1002/eji.201545541
 34. Cantorna M.T., Zhao J., Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc Nutr Soc.* 2012 Feb;71(1):62–6. doi: 10.1017/S0029665111003193
 35. Gibson C.C., Davis C. T., Zhu W., et al. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. *PLoS One.* 2015 Oct 15;10(10): e0140370. doi: 10.1371/journal.pone.0140370
 36. Andrukhova O., Slavicek S., Zeitz U., et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol.* 2014 Jan;28(1):53–64. doi: 10.1210/me.2013-1252
 37. Ma R., Deng X. L., Du G. L., Li C., Xiao S., Aibibai Y., Zhu J. Active vitamin D3, 1,25-(OH)2D3, protects against macrovasculopathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Genet Mol Res.* 2016 Jun 3;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028113
 38. Kim D.-H., Meza C. A., Clarke H., Kim J.-S., Hickner R. C. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020 Feb 22;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
 39. Vila Cuenca M., Ferrantelli E., Meinster E., et al. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. *J Am Heart Assoc.* 2018 Sep 4;7(17): e008776. doi: 10.1161/JAHA.118.008776
 40. He Y., Wu W., Wu S., Zheng H.-M., et al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. *Microbiome.* 2018 Sep 24;6(1):172. doi: 10.1186/s40168-018-0557-6
 41. Lee C., Lau E., Chusilp S., et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. *Pediatr Surg Int.* 2019 Dec;35(12):1395–1401. doi: 10.1007/s00383-019-04586-y
 42. Wang T.-T., Dabbas B., Laperriere D., et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 2010 Jan 22;285(4):2227–31. doi: 10.1074/jbc.C109.071225
 43. Zhang Y.-G., Wu S., Sun J. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers.* 2013 Jan 1;1(1): e23118. doi: 10.4161/tisb.23118
 44. Su D., Nie Y., Zhu A., Chen Z., et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front Physiol.* 2016 Nov 15;7:498. doi: 10.3389/fphys.2016.00498
 45. Fakhoury H.M.A., Kvietyts P. R., AlKattan W., et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *Front Physiol.* 2016 Nov 15;7:498. doi: 10.3389/fphys.2016.00498
 46. Chakaroun R.M., Massier L., Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients.* 2020 Apr 14;12(4):1082. doi: 10.3390/nu12041082
 47. Khan M.F., Wang H. Environmental Exposures and Autoimmune Diseases: Contribution of Gut Microbiome. *Front Immunol.* 2020 Jan 10;10:3094. doi: 10.3389/fimmu.2019.03094
 48. Kongsbak M., von Essen M. R., Levring T. B., et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol.* 2014 Sep 18;15:35. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
 49. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015 Apr 22;7(4):3011–21. doi: 10.3390/nu7043011
 50. Tang J., Zhou R., Luger D., et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009 Apr 15;182(8):4624–32. doi: 10.4049/jimmunol.0801543
 51. Mocanu V., Oboroceanu T., Zugun-Eloae F. Current status in vitamin D and regulatory T cells – immunological implications. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013 Oct-Dec;117(4):965–73. PMID: 24502077.
 52. Kongsbak M., Levring T. B., Geisler C., von Essen M. R. The vitamin d receptor and T cell func-

- tion. *Front Immunol.* 2013 Jun 18;4:148. doi: 10.3389/fimmu.2013.00148
53. Sarkar S., Hewison M., Studzinski G. P., Li Y. C., Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(2):132–45. doi: 10.3109/10408363.2015.1094443
 54. Mao X., Hu B., Zhou Z., et al. Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. *Sci Rep.* 2018 May 16;8(1):7708. doi: 10.1038/s41598-018-26064-6
 55. Eckard A.R., O’Riordan M.A., Rosebush J.C., et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther.* 2018;23(4):315–324. doi: 10.3851/IMP3199
 56. Stallings V.A., Schall J.I., Hediger M.L., et al. High-dose vitamin D3 supplementation in children and young adults with HIV: A randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Feb;34(2): e32–40. doi: 10.1097/INF.0000000000000483
 57. Chen S., Sims G. P., Chen X. X., Gu Y. Y., Chen S., Lipsky P. E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007 Aug 1;179(3):1634–47. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634
 58. Geldmeyer-Hilt K., Heine G., Hartmann B., Baumgrass R., Radbruch A., Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF- κ B activation in human naive B cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Apr 22;407(4):699–702. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.078
 59. Shirakawa A.K., Nagakubo D., Hieshima K., Nakayama T., Jin Z., Yoshie O. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J Immunol.* 2008 Mar 1;180(5):2786–95. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.2786
 60. Yamamoto E.A., Nguyen J.K., Liu J., et al. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus. *Nutrients.* 2020 Jan 22;12(2):291. doi: 10.3390/nu12020291
 61. EHarouni D., Yassin D., Ali N., Gohar S., Zaky I., Adwan H., Sidhom I. A Pharmacogenetic Study of VDR fok1 and TYMS Polymorphisms and Their Association With Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Egyptian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol.* 2018; 8:541. Epub 2018 Nov 23. doi: 10.3389/fonc.2018.00541
 62. Himes B.E., Koziol-White C., Johnson M., et al. Vitamin D Modulates Expression of the Airway Smooth Muscle Transcriptome in Fatal Asthma. *PLoS One.* 2015 Jul 24;10(7): e0134057. doi: 10.1371/journal.pone.0134057. PMID: 26207385; PMCID: PMC4514847.
 63. Hawrylowicz C., Richards D., Loke T.K., Corrigan C., Lee T. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;109(2):369–70. doi: 10.1067/mai.2002.121455
 64. Nanzer A.M., Chambers E. S., Ryanna K., et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):297–304.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.037
 65. Banerjee A., Damera G., Bhandare R., Gu S., Lopez-Boado Y., Panettieri R. Jr., Tliba O. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2008 Sep;155(1):84–92. doi: 10.1038/bjp.2008.232
 66. Agrawal T., Gupta G. K., Agrawal D. K. Calcitriol decreases expression of importin α 3 and attenuates RelA translocation in human bronchial smooth muscle cells. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):1093–103. doi: 10.1007/s10875-012-9696-x
 67. Damera G., Fogle H. W., Lim P., et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br J Pharmacol.* 2009 Nov;158(6):1429–41. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00428.x
 68. Adegoke S.A., Smith O. S., Adekile A. D., Figueiredo M. S. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease. *Cytokine.* 2017 Aug;96:87–93. doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.010. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390266.
 69. Saheb Sharif-Askari F., Saheb Sharif-Askari N., Halwani R., Abusnana S., Hamoudi R., Sulaiman N. Low Vitamin D Serum Level Is Associated with HDL-C Dyslipidemia and Increased Serum Thrombomodulin Levels of Insulin-Resistant Individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 May 12;13:1599–1607. doi: 10.2147/DMSO.S245742. PMID: 32494176; PMCID: PMC7231785.
 70. Lara-Reyna S., Holbrook J., Jarosz-Griffiths H.H., Peckham D., McDermott M. F. Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis mutations. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Nov;77(22):4485–4503. doi: 10.1007/s00018-020-03540-9. Epub 2020 May 4. PMID: 32367193; PMCID: PMC7599191.
 71. Li B., Haridas B., Jackson A. R., et al. Inflammation drives renal scarring in experimental pyelonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Jan 1;312(1): F43-F53. doi: 10.1152/ajprenal.00471.2016
 72. Delbue D., Cardoso-Silva D., Branchi F., Itzlinger A., Letizia M., Siegmund B., Schumann M. Celiac Disease Monocytes Induce a Barrier Defect in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 9;20(22):5597. doi: 10.3390/ijms20225597. PMID: 31717494; PMCID: PMC6888450.