



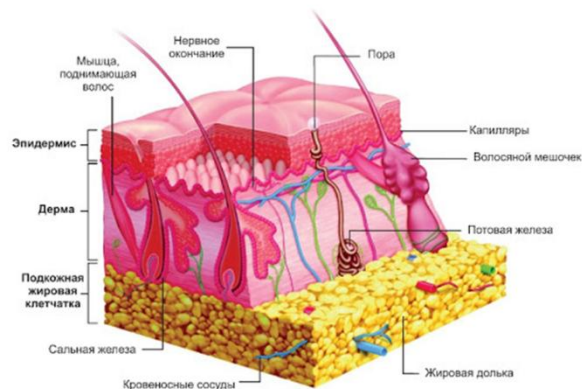
Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Кафедра педиатрии № 3

Роль витамина D в регуляции иммунного ответа и сохранении целостности эпидермального барьера

*Зав. каф. педиатрии № 3, д.м.н., проф.
Дубовая Анна Валериевна*

*К.м.н., доцент кафедры педиатрии № 3
Науменко Юлия Владимировна*

Донецк – 2023 г.



Открытие витамина D



Сэр Эдвард Мелланби (1884 – 1955)
английский врач, физиолог

□ В 1919 г. английский ветеринар Эдвард Мелленби сделал наблюдение, что от рахита не страдают те собаки, которых кормят рыбьим жиром. Это наблюдение привело его к выводу, что рахит предотвращает именно витамин А или какое-то связанное с ним вещество.

□ В 1922 г. Элмер Вернер Макколум поставил эксперимент с порцией рыбьего жира, где витамин А был нейтрализован. Собаки, которым он давал этот продукт, благополучно излечились от рахита. Так было доказано, что за излечение от рахита отвечает не витамин А, а другой, неизвестный доселе витамин. Поскольку это был четвёртый по счёту витамин, открытый наукой, его назвали четвёртой буквой латинского алфавита — D.



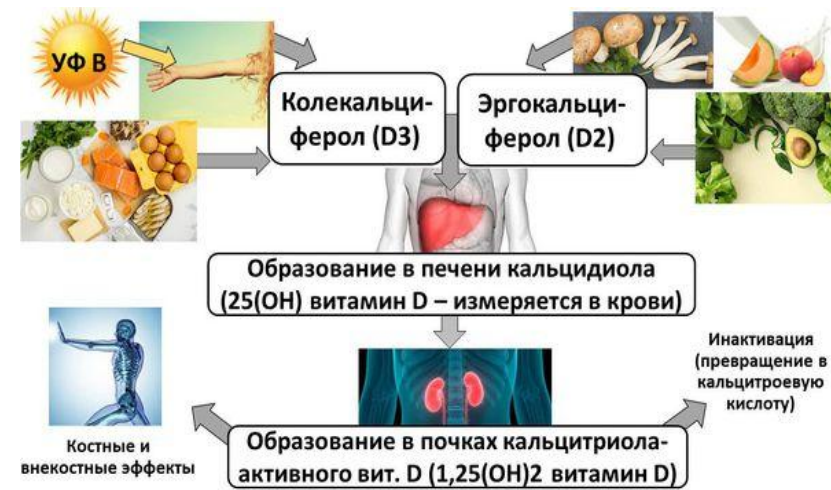
Открытие витамина D

- ❑ Структура витамина D описана немецким ученым Адольфом Виндаусом, за что в 1928 г. ему была вручена Нобелевская премия по химии.
- ❑ В 60-80-х годах XX века группа исследователей под руководством Н.Ф. De Luca детально изучили метаболизм витамина D и описали все его обменно-активные формы.



De Luca Hector (1998) открыл специальные рецепторы для витамина D в тканях-мишенях: кишечнике, костях, почке, в раковых клетках простаты, молочной железы, эпителия толстой кишки

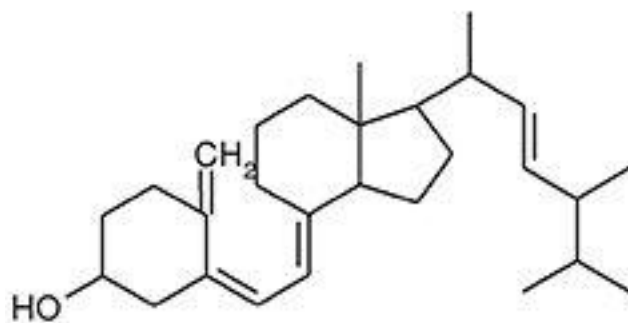
Система	Орган/ткань/клетки
ЖКТ	Пищевод, желудок, кишечник
Гепатобилиарная	Клетки паренхимы печени
Мочевыделительная	Почки, мочеточники, предстательная железа
Сердечно-сосудистая	Миокард
Эндокринная	Гипофиз, щитовидная и паращитовидные железы, надпочечники
Репродуктивная	Яички, яичники, плацента, матка (эндометрий)
Иммунная	Тимус, костный мозг, В- и Т-лимфоциты
Дыхательная	Альвеолярные клетки легких
Костно-мышечная	Остеобласты, остеоциты, хондроциты, поперечно-полосатая мускулатура
Эпидермис	Кожа, волосяные фолликулы
ЦНС	Мозговые нейроны



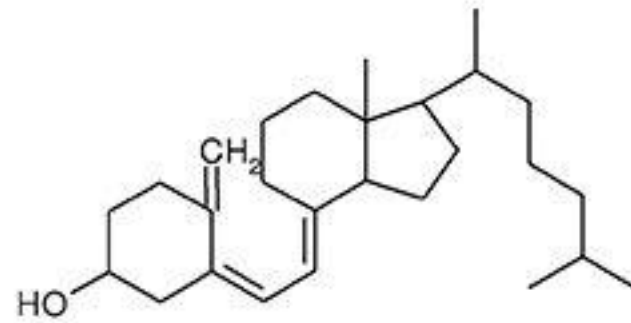
- ❑ Общеизвестна решающая роль витамина D в поддержании здоровья опорно-двигательной системы.
- ❑ Недавние исследования показали, что внекостные эффекты витамина D так многообразны и значительны, что позволяют трактовать его роль в организме как глобального регулятора гомеостаза организма.

- ❑ Эргокальциферол (витамин D₂) может поступать только с пищей растительного происхождения.
- ❑ Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется эпидермисом под действием ультрафиолетовых лучей (UVB) в диапазоне 280-315 нм и поступает в организм человека с пищей

(Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. Eat Weight Disord. 2017; 22 (1): 27-30).



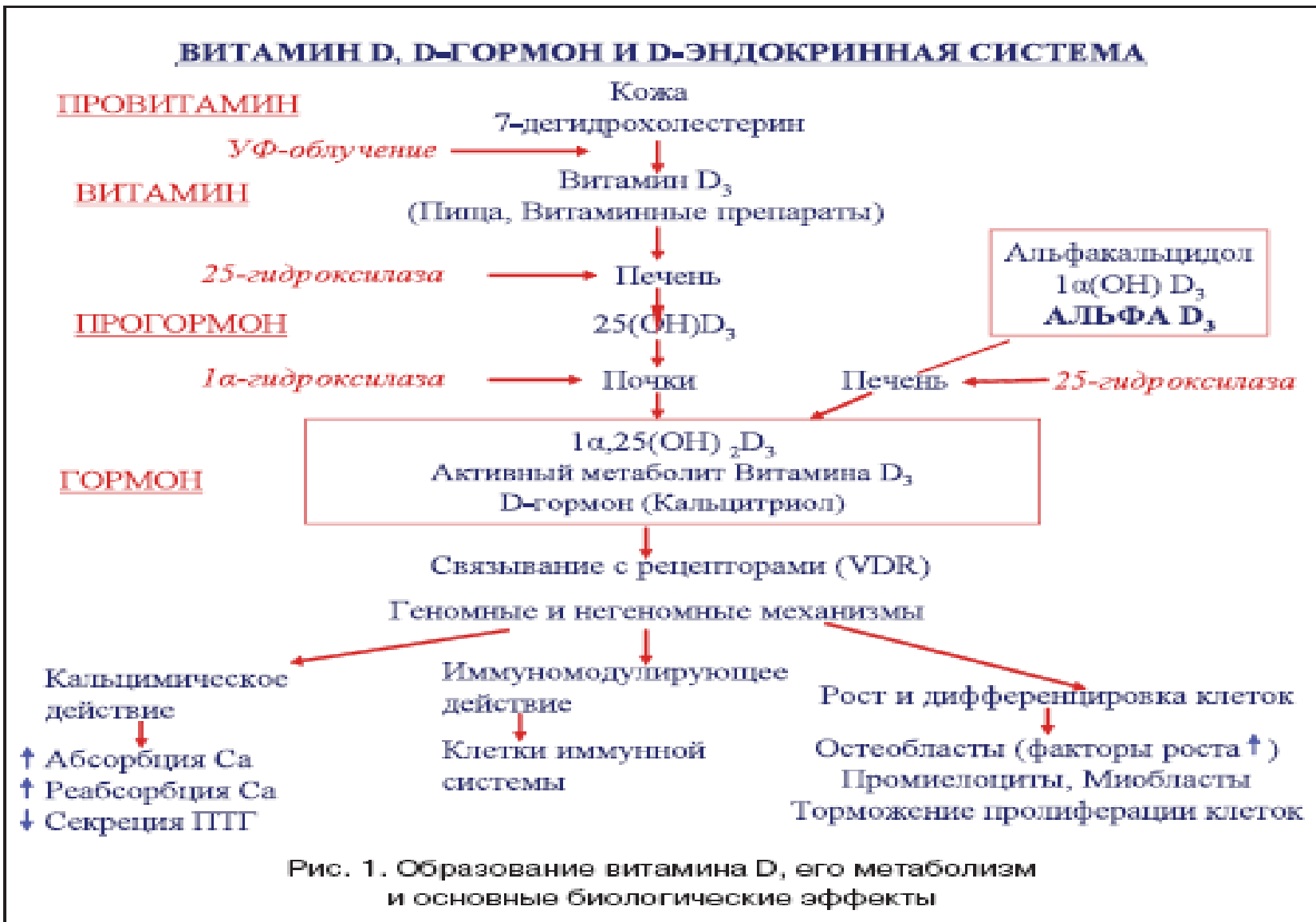
эргокальциферол
(витамин D₂)



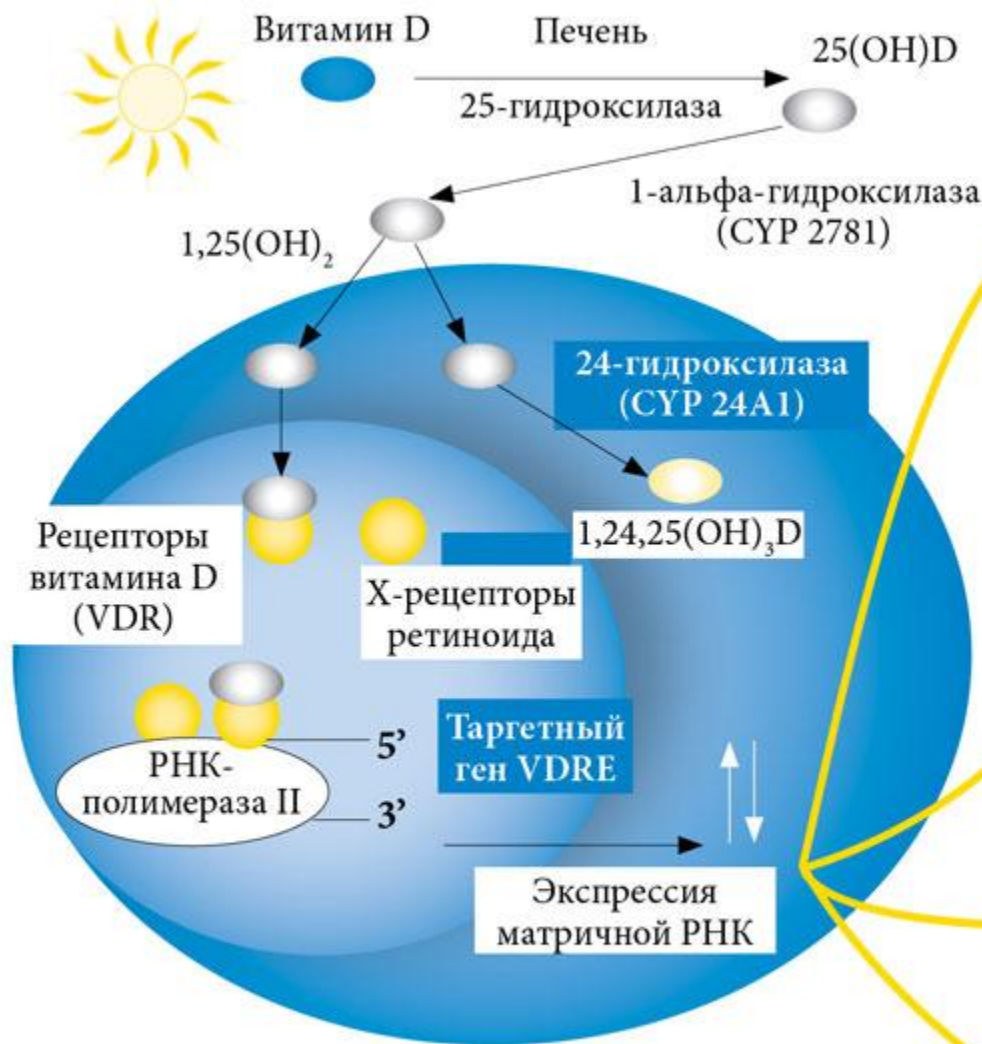
холекальциферол
(витамин D₃)

Патогенез

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



Эффекты витамина D



Классические эффекты

- Обмен кальция
- Синтез паратгормона
- Обмен фосфатов/кальция в почках
- Дифференцировка и функции остеобластов и остеокластов

Неклассические эффекты

- Антипролиферативный
- Регуляция апоптоза
- Регуляция ангиогенеза
- Антибактериальный
- Противовоспалительный (антицитокиновый)
- Иммуномодулирующий
- Нормогликемический (инсулин)
- Антидепрессивный и анальгетический
- Анаболический
- Липолитический
- Гипотензивный

Атопический дерматит (АтД)

- АтД-мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387:1109

- Витамин D непосредственно участвует в реализации ведущих механизмов АтД:
 - *генетической предрасположенности к атопии через генные полиморфизмы VDR;*
 - *нарушения целостности эпидермального барьера;*
 - *каскаде иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже.*

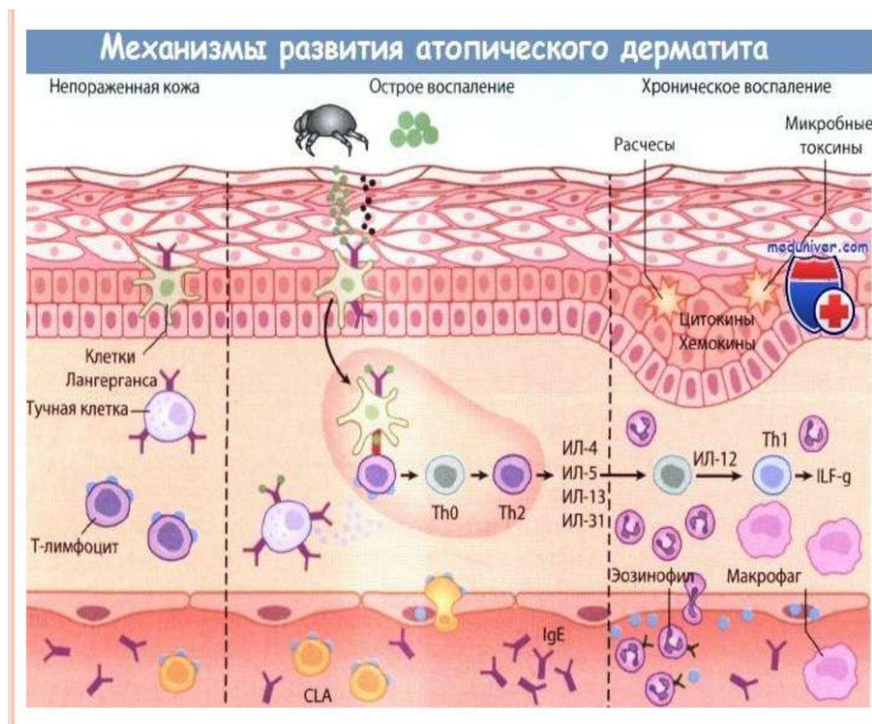
- Кальцитриол регулирует активность пролиферации кератиноцитов, их дифференцировку, формирование цикла волосяного фолликула.

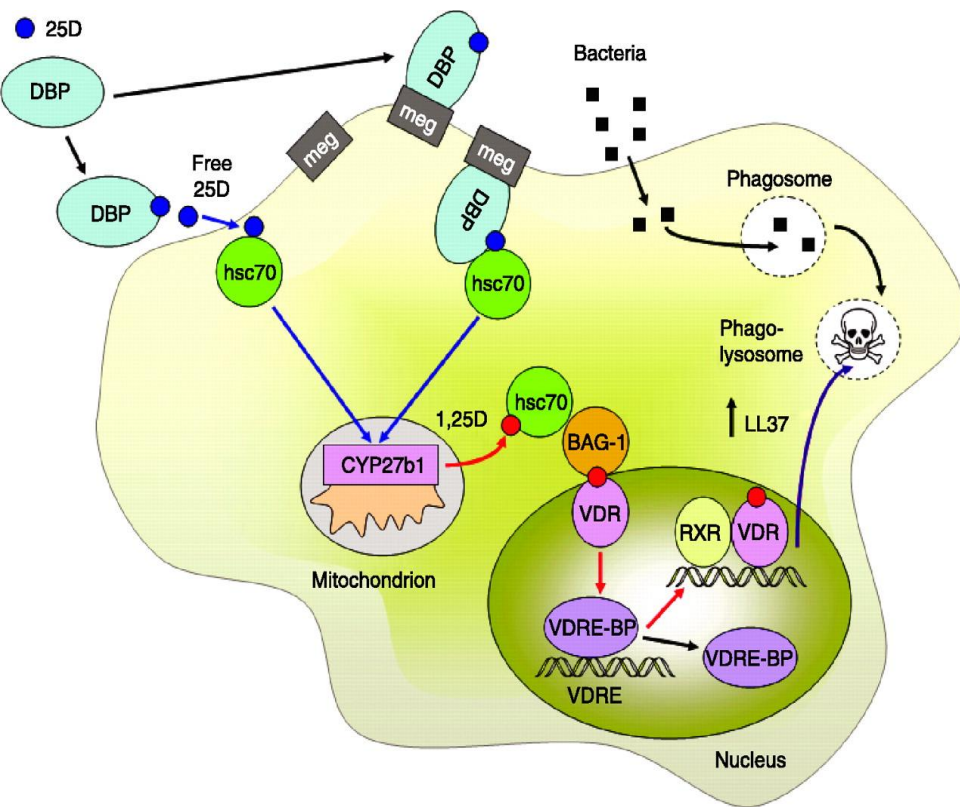


- Повышенный синтез витамина D, индуцированный узкополосной фототерапией, способствует ускорению восстановления эпидермального барьера посредством активации синтеза филагрина, а также пролиферации кератиноцитов, которые в этих условиях экспрессируют большое количество кальцитриола.



- При уменьшении активности 1а-гидролазы происходит снижение содержания белков - инволюкрина, филаггрина и лорикрина - маркеров дифференцировки кератиноцитов, необходимых для формирования кожного барьера при АД.
- Топические ингибиторы кальциневрина способны частично исправлять барьерный дефект кожи при АД посредством локальных изменений активности этого фермента.





В коже обнаружено множество генов, работа которых регулируется витамином D.

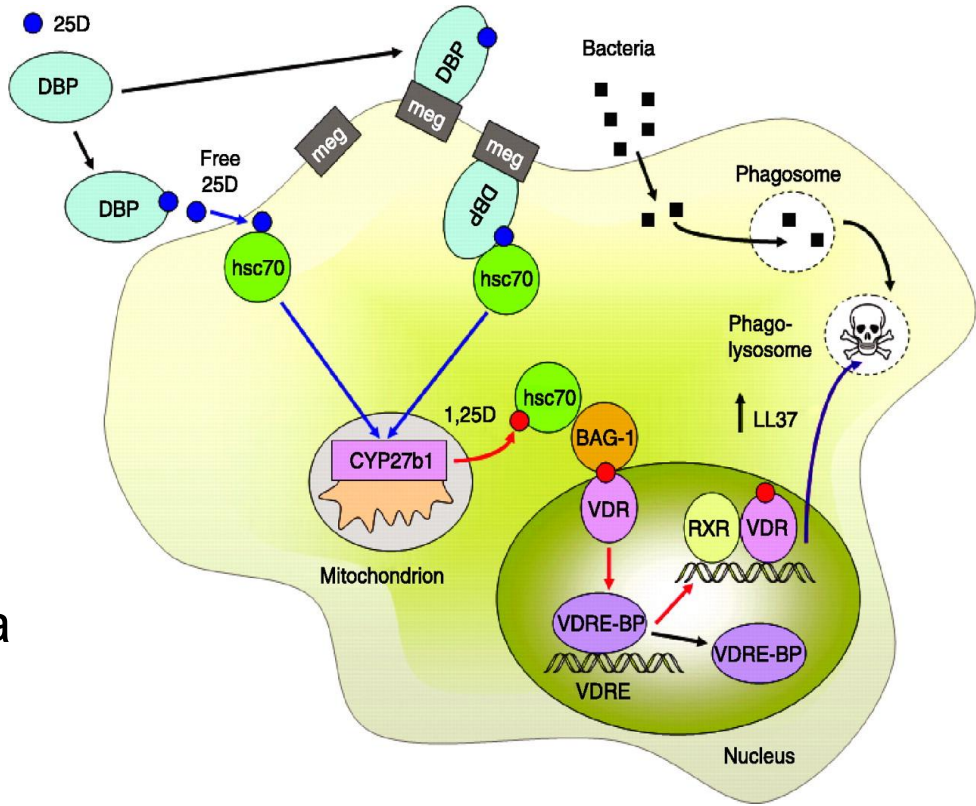
Участки, названные VDRE, примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR-RXR.

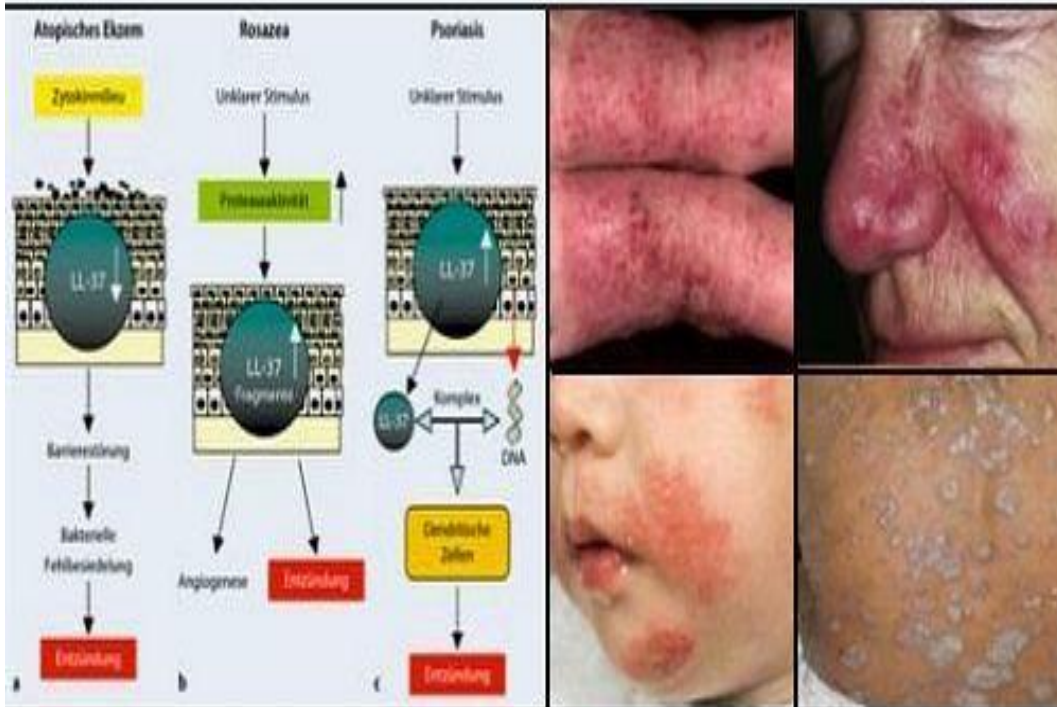
Это гены, кодирующие продукцию кератиноцитами эндогенных пептидов - кателицидина LL37 и р2-дефензина, обладающих широким спектром антимикробной активности в отношении патогенной микробиоты кожи.

Витамин D активирует синтез кателицидина также эпителием респираторного тракта, что препятствует проникновению патогенов в нижние дыхательные пути.

В моноцитах/макрофагах активация To11-подобных рецепторов вызывает антимикробную активность, зависимую от VDR. Кальцитриол служит через VDR прямым индуктором экспрессии гена кателицидина.

Дефицит витамина D у больных АтД способствует инфицированию кожи золотистым стафилококком и его суперантигенами .





□ Тяжесть и распространенность АД у детей обусловлены дефицитом витамина D

Richard A. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. Quack Lotscher Nutrients, 2017, 9: 2-11.

□ У больных АД, получавших витамин D, наблюдалось значительное улучшение, независимо от исходной тяжести АД

Ozono K. Regulatory mechanism of calcium metabolism. Clin. Calcium. 2017; 27 (4): 483-490.

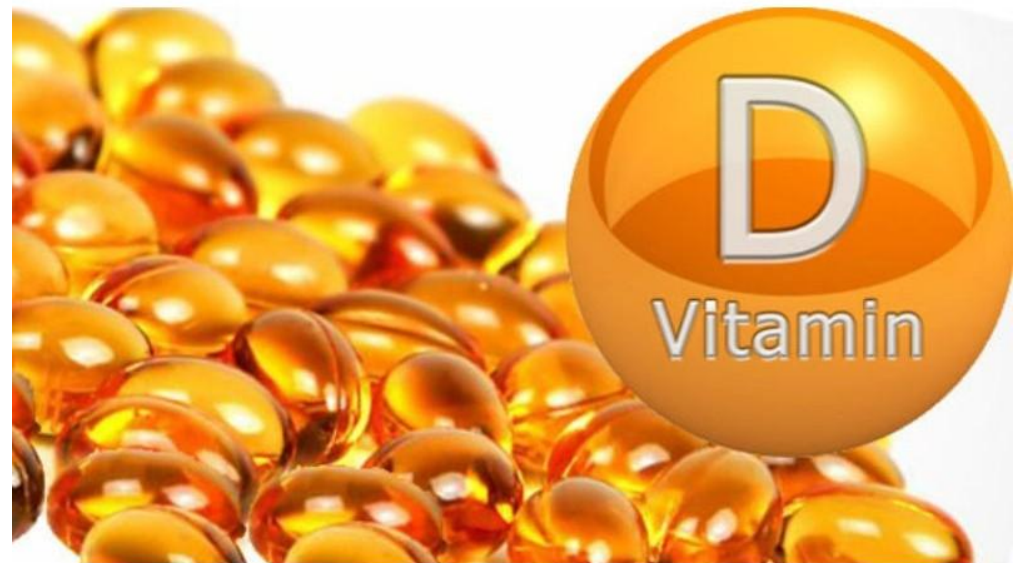
□ У пациентов с низким уровнем витамина D (< 10 нг/мл) или, наоборот, с очень высоким уровнем (> 54 нг/мл) в крови, наблюдалось значительное повышение уровня Ig E. Коррекция сывороточной концентрации витамина D приводила к нормализации уровня Ig E

Wierzbicka J, Piotrowska A, Zmijewski MA. The renaissance of vitamin D. Acta Biochim Pol. 2014, 61(4): 679-686.

- ❑ Целесообразность использования витамина D при АД продиктована клиническим улучшением течения болезни после пребывания больного на солнце и эффектом фототерапии.
- ❑ Витамин D уменьшает восприимчивость к инфекциям у больных АД и контролирует местный воспалительный иммунный ответ

Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis-seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet. Dermatol.* 2013; 24 (1): 3-9

□ Разработка рациональной тактики использования препаратов витамина D при АтД у детей следует продолжать для определения оптимальной дозы и продолжительности лечения с учетом изменений концентраций витамина D в сыворотке крови при различной тяжести течения АтД у детей.



Выводы

- ❑ Спектр жизненно важных биологических эффектов витамина D чрезвычайно широк, а распространенность его дефицита достаточно высока.
- ❑ Компенсация дефицита витамина D является важной профилактической и лечебной задачей в рамках новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение качества жизни больных детей с различными формами аллергической патологии.

RESULTS



**Благодарим
за Ваше внимание!**

