

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

© Н.А. Белых, И.В. Пизнюр

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным в детском возрасте заболеванием дыхательных путей, характеризующимся хроническим воспалением, а также варьирующими по времени и интенсивности респираторными симптомами. В последние годы отмечается рост распространенности БА, как среди взрослого населения, так и в детской популяции. Сложившаяся тенденция побуждает ученых к продолжению изучения возможного влияния различных факторов на данный процесс, в том числе и роли дефицита микронутриентов, прежде всего антиоксидантов, донаторов метиленовых групп и витамина D. Гиповитаминоз D в последние годы рассматривается в качестве провоцирующего фактора, влияющего на патогенез различных патологических процессов. Результаты многочисленных исследований подтверждают мнение, что витамин D влияет на интенсивность воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов и выработку слизи, стимулирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10. Гены, регулируемые витамином D, кодируют синтез антимикробных пептидов, обеспечивающих защиту против бактерий и вирусов, являющихся триггерами обострений БА. В статье рассматривается роль тканевого фактора роста (TGF- β), как инициатора фиброза в эпителиальных клетках дыхательных путей посредством активации сигналов эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также обсуждается ингибирующее влияние витамина D на процессы ремоделирования дыхательных путей при БА. На сегодняшний день известно, что витамин D способен тормозить прогрессирование легочного фиброза различными путями, в т.ч. путем подавления экспрессии TGF, ингибирования подвижности эпителиальных клеток, индуцированной TGF- β , снижения чрезмерной активации ренин – ангиотензиновой системы (антифибротический эффект), повышением уровня антагониста TGF. Отдельно рассматривается вопрос возможного усиления антиоксидантной защиты организма при БА путем оптимизации обеспеченности организма витамином D.

Заключение. Учитывая, что на сегодняшний день результаты клинических исследований использования витамина D в комплексе терапии БА имеют противоречивые результаты, необходимы дополнительные исследования, направленные на решение спорных вопросов о роли дефицита витамина D в патогенезе астмы и ее контроле. Дальнейшее понимание механизмов, лежащих в основе ремоделирования дыхательных путей, помогут разработать комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска формирования структурных изменений при БА.

Ключевые слова: дети; бронхиальная астма; витамин D; ремоделирование.

MODERN VIEWS ON ROLE OF VITAMIN D IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

N.A. Belykh, I.V. Piznyur

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Bronchial asthma (BA) is a common disease of airways in children characterized by chronic inflammation, as well as respiratory symptoms varying in time and intensity. In recent years, an increase in the prevalence of BA has been seen, both among the adult and children's population. The current trend stimulates scientists to continue studying the probable influence of various factors on this process, including the role of micronutrient deficiency, especially antioxidants, methylene donors and vitamin D (VD). Hypovitaminosis D has been considered as a provoking factor affecting the pathogenesis of various pathological processes. The results of numerous studies confirm the opinion that VD affects the intensity of inflammation, reducing the production of pro-inflammatory cytokines and secretion of mucus, and stimulates the secretion of the anti-inflammatory cytokine IL-10. VD-regulated genes encode the synthesis of antimicrobial peptides that provide protection against bacteria and viruses provoking BA exacerbations. The article discusses the role of tissue growth factor (TGF- β) as an initiator of fibrosis in the epithelial cells of the respiratory tract through the activation of epithelial mesenchymal transition signals, and also discusses the inhibitory effect of VD on the processes of airway remodeling in BA. Today it is known that VD can inhibit the progression of pulmonary fibrosis in various ways, including suppression of the expression of TGF, inhibition of the motility of epithelial cells induced by TGF- β , reduction of the excessive activation of RAS (antifibrotic effect), increase in the level of TGF antagonist. Separately, the issue of the possible strengthening of the antioxidant defense of the body in BA is considered through optimization of the supply of the organism with VD.

Conclusion. Thus, taking into account the fact that to date, the results of clinical studies of the use of VD in the treatment of BA gave conflicting results, additional studies are needed to address controversial issues regarding the role of VD deficiency in the pathogenesis of BA and its control. Further understanding of the mechanisms underlying the airway remodeling will help develop a set of measures aimed at minimizing the risk of structural changes in AD.

Keywords: *children; bronchial asthma; vitamin D; remodeling.*

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное хроническое заболевание дыхательных путей, широко распространенное в детском возрасте [1]. Согласно Глобальной инициативе по астме последнего пересмотра (GINA 2019), БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [2,3].

БА представляет глобальную проблему здравоохранения – в мире живет около 300 млн. больных БА. Заболеваемость и смертность от БА постоянно увеличивается [4]. Распространенность данной патологии в разных странах колеблется от 1 до 18% [5]. В России, согласно результатам недавно проведенных эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых достигает 6,9%, среди детей – 10% и имеет тенденцию к росту, как и в большинстве стран мира [6]. По данным экспертов Chronic

Respiratory Disease Collaborators (GBD), в 2015 г. распространенность БА в мире увеличилась на 12,6% по сравнению с 1990 г. [7]. В России, по данным Б.Ц. Батожаргалова и соавт. (2016), распространенность БА составила 4,7% среди детей 7-8 лет и 5,3% – в 13-14 лет [8]. При этом авторы отмечают, что реальный уровень заболеваемости БА в 3,5-5,7 раз превышает показатели медицинской статистической отчетности вследствие гиподиагностики и позднего выявления астмы при легком ее течении.

Среди факторов риска развития БА, наряду с неуправляемыми и частично управляемыми причинами (отягощенная наследственность и неблагоприятные экологические условия), определенный вклад в рост заболеваемости вносит изменение качества питания, интенсивное использование бытовых дезинфектантов, пестицидов и гербицидов в сельском хозяйстве, рост потребления лекарственных препаратов [2].

Высокое социально-экономическое бремя и неуклонный рост распространенности БА побуждают ученых к дальнейшему продолжению поиска факторов, способствующих этой тенденции. В последние годы возрос интерес к изучению возможного влияния дефицита микронутриентов на течение БА, особенно 3-х основных групп витаминов: антиоксидантов, донаторов метиленовых групп и витамина D (VD).

Дефицит VD привлекает внимание исследователей с различных позиций. В современной научной литературе гиповитаминоз D у детей представлен как пандемия [9]. Имеются данные о том, что более половины населения мира имеют дефицит VD, при этом у детей, проживающих в городах, он более выражен по сравнению с сельскими жителями, особенно среди подростков [10-12].

В последние годы установлен генетический полиморфизм внутриклеточных рецепторов витамина D (VDR) и их взаимосвязь с генетическими иммунологическими вариантами БА [13]. Эта группа рецепторов регулирует экспрессию генов, контролирующих функции пролиферации, дифферен-

циации, метаболизма, транспорта ионов, апоптоза и т.д. Наибольшая концентрация VDR локализована в эпителии тонкого и толстого кишечника, бронхов, дистальных отделах канальцев почек, параситовидных желез, тимуса, остеобластах [14]. Также имеются данные о положительном влиянии саплементации VD на объем форсированного выдоха (ОФВ) у детей с легкой и умеренно персистирующей БА [15]. Опубликованы единичные работы о наличии связи дефицита VD с атопией у детей [16].

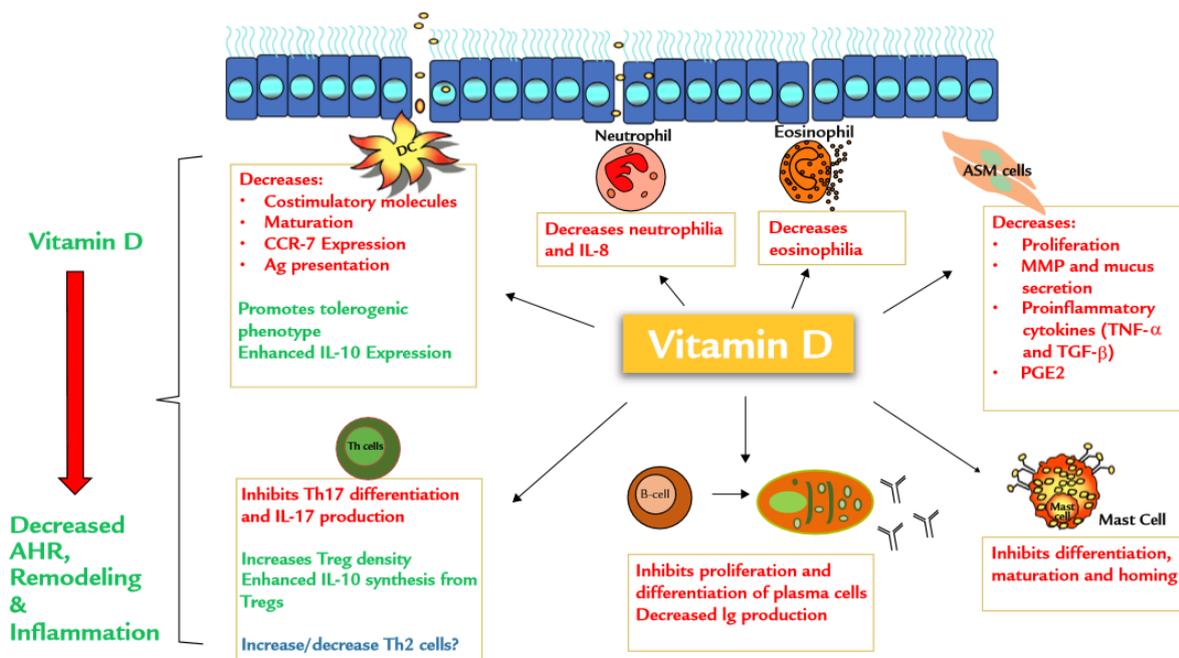
Роль VD в патогенезе хронического воспаления при БА в последние годы является объектом пристального внимания. Обнаружено, что VD, связывая и активируя VDR, облегчает воспаление, связанное с аллергической астмой. По данным Arshi S. et al. (2014) в клетках гладких мышц дыхательных путей VD уменьшает пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов, матриксной металлопротеиназы и секрецию слизи. В Т-лимфоцитах VD смещает баланс от Т-хелперных (Th) к Т-регуляторным (Treg) клеткам [15].

По данным Searing D.A., et al. (2010) основная биологическая роль интерлейкина-10 (IL-10) заключается в противовоспалительном его действии за счет блокирующего влияния на функцию макрофагов и дендритных клеток, а также клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления [17,18]. Помимо этого, доказано существование отдельной субпопуляции клеток CD4+, которые продуцируют преимущественно IL-17 (Th17). Т-хелперы 17-го типа представляют собой важную часть иммунной системы, которая защищает организм от инфекций, но одновременно с этим усиливает симптомы БА. Также Th17-путь иммунного ответа играет ключевую роль в патогенезе неаллергической БА. В современной литературе имеются данные об ингибирующем влиянии VD на продукцию IL-17: в работе Berraies A., et al. (2014) доказана роль VD в подавлении активности Th17-лимфоцитов [18,19].

Обзоры мета-анализов последних лет подтверждают наличие связи между низ-

ким содержанием VD в сыворотке крови и повышенным риском формирования БА и атопического дерматита, а также высоким уровнем общего иммуноглобулина E(IgE) [20,21]. Высказываются предположения, что одним из механизмов влияния VD на аллергическое воспаление является повышение уровня Т-регуляторных клеток и замедление трансформации В-клеток в плазматические, что, вероятно, регулирует синтез IgE. Кроме того, метаболиты кальциферола подавляют избыточную активацию макрофагов и естественных киллеров (NK), что повышает их выживаемость, тем самым снижая риск осложнений [22]. Ряд авторов занимались изучением этой

проблемы. По данным Heaney R.P., et al. (2015) кальцитриол модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th2-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки и ингибирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов [18,23]. Arshi S. et al. также высказывают мнение о том, что VD ингибирует дифференцировку В-клеток в плазматические и тормозит секрецию цитокинов из тучных клеток, нейтрофилов и эозинофилов [15,18]. Общие эффекты этого процесса – снижение гиперчувствительности дыхательных путей, воспаления и ремоделирования при БА (рис. 1) [23].



Ag – антиген; AHR – гиперреактивность дыхательных путей; PGE2 – простагландин E2; TGF – трансформирующий фактор роста; TNF – фактор некроза опухоли

Рис. 1. Иммуномодулирующее действие витамина D на воспалительные клетки при бронхиальной астме [14]

Дендритные клетки (ДК), основной функцией которых является презентация антигенов Т-клеткам, поглощают антигены, процессируют и представляют их на своей поверхности вместе с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex – MHC) I или II класса. Только в таком виде Т-клетки

способны распознавать антиген и вслед за этим активироваться и развивать иммунный ответ. В зависимости от типа патогена ДК способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Th1, Th2, Tregs или Th17 [18,24].

VD ингибирует функцию Т-лимфоцитов как напрямую, так и косвенно,

воздействуя на антигенпрезентирующие клетки. Это оказывает мощный антипролиферативный эффект на CD4+клетки [18,25]. В настоящее время естественные регуляторные Т-клетки (Tregs) рассматриваются как основные иммунорегуляторные клетки, способные к супрессии Th1- или Th2-опосредованных иммунных реакций. Tregs способны не только тормозить активность В-лимфоцитов и угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, но и нарушать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [18,26].

Saul L., et al. (2019) в серии экспериментальных наблюдений, изучая линии клеток, полученных из костного мозга лабораторных грызунов и людей, установили, что VD активирует дендритные клетки к экспрессии CD31, что препятствует активации Т-клеток. [18,27]. Это подтверждает данные о влиянии дефицита VD на активацию аутоиммунным заболеваний [27].

Заслуживает внимания исследование о влиянии материнского уровня VD на заболеваемость детей БА в первые три года жизни. Результаты исследования Samargo S.A., et al. (2007) свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между материнским уровнем VD и частотой приступов свистящего дыхания (*wheezing*) у детей. При этом авторы отмечают, что такая ассоциация более значима для детей, зачатых зимой и рожденных в осенние месяцы, т.е. в период низкого ультрафиолетового облучения [18,28].

Вопрос зависимости тяжести течения БА от концентрации VD в сыворотке крови у детей активно обсуждается в последние годы. Опубликованы работы, демонстрирующие зависимость начала приступа БА и его тяжести у ребенка от уровня VD в сыворотке крови, даже предлагают использовать показатель VD в сыворотке крови ребенка в качестве теста, прогнозирующего начало приступа БА [29]. В тоже время более поздние исследования отрицают связь начала приступов БА и тяжесть их течения у детей и уровня VD в сыворотке крови [18,30,31].

В последние десятилетия также активно изучается роль VD в контроле БА и

уменьшении резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС). ИГКС стимулируют высвобождение IL-10 CD4+ Т-клетками, в результате чего происходит снижение цитокинового ответа Th2 и эозинофилами. При культивировании CD4+ Т-клеток у пациентов, резистентных к ИГКС, с активной формой VD было обнаружено увеличение секреции противовоспалительного цитокина IL-10. Прием 0,5 мкг VD у этих пациентов приводил к повышению уровня IL-10 [18,32].

Второй возможный механизм действия VD, направленный на улучшение контроля БА, заключается в снижении количества приступов, индуцируемых инфекциями. Анализ распространенности дефицита VD и заболеваемости ОРЗ свидетельствует о более частой встречаемости низкого содержания кальциферола у часто болеющих детей. Существуют данные о снижении заболеваемости ОРВИ, хроническими тонзиллитами и аденоидитами после терапии VD за счет активации Th1-ответа и повышения уровня кателицидинов нейтрофилов. Таким образом, очевидно, что уменьшение бремени вирусных инфекций отражается снижением частоты обострений вирус-ассоциированной БА, особенно в детском возрасте [33].

В последние десятилетия учеными различных специальностей обсуждается роль окислительного стресса в патогенезе множества хронических заболеваний и системного старения организма в целом. Очевидно, что при формировании хронического воспалительного процесса, каким является БА, естественная антиоксидантная система не справляется с обилием свободных радикалов, что отражается на тяжести течения заболевания и частоте обострений. По данным Yueh-Ying Han, et al. (2013) оксидативный стресс может приводить к обострению БА путем усиления экспрессии провоспалительных цитокинов [34]. Авторы в опубликованных результатах исследований доказали дозозависимый эффект усиления синтеза IL-1, ФНО- α и трансформирующего фактора роста β

(TGF- β) при добавлении прооксидантных веществ [35-37]. Поэтому усиление антиоксидантной защиты организма, в том числе путем оптимизации обеспечения организма VD, рассматривается в качестве одного из вариантов повышения эффективности терапии БА в любом возрасте.

Помимо этого, существует предположение об ингибирующем влиянии VD на процессы ремоделирования дыхательных путей при астме. Ремоделирование дыхательных путей характеризуется утолщением базальной мембраны, чрезмерным отложением внеклеточного матрикса, метаплазией слизистых клеток, ангиогенезом, инфильтрацией воспалительных клеток и пролиферацией фибробластов клеток гладких мышц и легких. Сочетание хронического повреждения и длительного восстановления эпителия приводит к перепроизводству профиброзных факторов роста, а также к пролиферации и дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Данные изменения приводят к уменьшению функции легких даже при назначении противовоспалительного лечения. В процессе репарации тканей бронхолегочной системы формируется ремоделирование межклеточных контактов с потерей эпителиального маркера, такого как E-кадгерин, и повышением экспрессии мезенхимальных маркеров виментина, N-кадгерина и α -гладкомышечного актина (α -SMA) [38,39]. Предполагается, что кальцитриол ингибирует как миграцию, так и инвазию, индуцированную TGF- β 1 и TGF- β 2 в эпителиальных клетках дыхательных путей человека. Однако доказано, что регуляторный эффект VD в эпителиально-мезенхимальном переходе более эффективен в отношении изменений, вызванных TGF- β 1. Таким образом, кальцитриол может рассматриваться в качестве потенциального терапевтического средства профилактики формирования субэпителиального фиброза и ремоделирования дыхательных путей.

В процессе ремоделирования дыхательных путей при БА участвуют различные факторы роста, цитокины, эндотелины,

поддерживающие процесс воспаления. К факторам роста относят инсулиноподобный (IGF), эпидермальный (EGF), фибробластный (FGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Под воздействием различных стимулов CD4+T-лимфоциты и их продукты (цитокины), влияют на пролиферацию миофибробластов, способствуя гиперплазии гладких мышц дыхательных путей через выброс факторов роста. Перечисленные факторы роста способны синтезироваться, помимо макрофагов и эозинофилов, эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами. Это приводит к стимуляции фиброгенеза, увеличению активности фибробластов и преобразованию миофибробластов.

TGF- β активируется из интактной формы под действием матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и катепсина. В зависимости от концентрации TGF- β способен угнетать или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток. Кроме того, он увеличивает синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, в частности фибронектина, коллагенов I, III типов, протеогликанов, и снижает синтез протеиназ. Предполагается, что именно TGF- β инициирует фиброз в эпителиальных клетках дыхательных путей посредством активации сигналов эпителиально-мезенхимальной трансформации (epithelial mesenchymal transition – EMT). Под эпителиально-мезенхимальной трансформацией понимается процесс, при котором покоящиеся эпителиальные клетки теряют свои межклеточные контакты и принимают мезенхимальную форму, то есть приобретают способность к миграции через базальную мембрану, где путем обратной трансформации в эпителиальные клетки (мезенхимально-эпителиальный переход) формируют новые структуры. Физиологически этот процесс играет значимую роль в ходе эмбрионального развития организма и заживления ран, но при хроническом воспалении он приобретает патологический

характер. Активация передачи сигналов ЭМТ позволяет клеткам дифференцироваться в миофибробласты, которые в подслизистой оболочке секретируют коллаген и внеклеточный матрикс, тем самым способствуя субэпителиальному фиброзу при ремоделировании дыхательных путей. На данный момент влияние TGF- β 2 на процесс ремоделирования бронхов продолжает изучаться, но при этом доказано, что кальцитриол способен ингибировать подвижность эпителиальных клеток, индуцированную обеими изоформами TGF- β с помощью различных молекулярных механизмов [38].

Имеются данные, что клещ домашней пыли и некоторые провоспалительные цитокины, включая TNF- α и интерлейкины (IL-1 β , IL-4, IL-13), способны усиливать TGF- β -индуцированную ЭМТ в эпителиальных клетках бронхов и способствовать ремоделированию дыхательных путей при хронических воспалительных заболеваниях. При тяжелых формах БА происходит массовая гибель эпителиальных клеток, образование слизистых пробок, гипертрофия и гиперплазия бокаловидных и серозных желез, значительная гипертрофия гладких мышц бронхов и изменение хрящевого слоя, что способствуют прогрессированию ограничения воздушного потока и усугублению тяжести БА [40].

В норме процесс восстановления ткани протекает в 4 фазы: фаза свертывания / коагуляции, фаза воспаления, фаза миграции / пролиферации / активации фибробластов и фаза ремоделирования и разделения тканей. Фиброз легких обычно возникает в случае нарушения какой-либо стадии в процессе восстановления ткани.

На сегодняшний день известно, что VD способен тормозить прогрессирование легочного фиброза различными путями. При БА медиаторы воспаления активируют каскад антифибринолитической коагуляции. Комплекс TF/FVIIa (тканевого фактора+активированный VIIa фактор) является первичным инициатором этого каскада, который в дальнейшем активирует IX фактор, но блокируется ингибитором пути

тканевого фактора/внешнего пути свертывания TF (TFPI), ингибитором протеазы. Учитывая положительную корреляцию между уровнем VD и TFPI, продемонстрированную в ряде исследований, очевидно, VD оказывает антикоагулянтный эффект.

Также в экспериментальных работах показано, что VD обладает мощной способностью подавлять экспрессию тканевого фактора (TF) с помощью ингибирования выработки TNF α (ключевого активатора TF), являющегося одним из основных провоспалительных цитокинов, отвечающих за прогрессирование тканевого повреждения. Значит можно предположить, что низкий уровень VD в организме может стать индуктором воспаления и предиктором фиброза.

Таким образом, при БА поврежденные эпителиальные или эндотелиальные клетки сначала высвобождают избыточное количество медиаторов воспаления, запускающие антифибринолитический коагуляционный каскад, который активирует свертывание и создает временный экстрацеллюлярный матрикс (extracellular matrix – ECM). В следующую фазу, происходит миграция, пролиферация и активация фибробластов, которые преобразуются из различных источников, включая осевшие мезенхимальные клетки, фиброциты. Эпителиальные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальную трансформацию, которая является основным шагом в направлении легочного фиброза, а TGF- β является признанным ее активатором, а также играет центральную роль в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток.

VD обладает мощной способностью подавлять экспрессию тканевого фактора (TF) путем ингибирования TNF α , а также повышать уровень белка-ингибитора TFPI, оказывая тем самым антикоагулянтный эффект. Также VD ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IL-13, IL-17, IL-1, IL-6, IL-8, и, воздействуя непосредственно на CD4 T-клетки, стимулирует Tregs, которые секретируют противовоспалительный цитокин IL-10, что предотвращает дальнейшее распространение воспали-

тельной реакции. Также доказано, что VD ингибирует активацию сигнальных путей TGF- β , уменьшает активацию экспрессии фибронектина и коллагена, ингибирует транс-дифференцировку TGF- β 1 и стимулированных эпителиальных клеток легких в миофибробласты. Экспрессия TGF- β м.б. индуцирована провоспалительными цитокинами (IL-1 β и TNF- α), а IL-1 β запускает экспрессию гена TGF- β , но VD способен ингибировать передачу сигнала TGF- β -SMAD.

Помимо вышеперечисленных эффектов VD представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина, снижает чрезмерную активацию RAS, вызывая антифибротический эффект. Активация ренин-ангиотензиновой системы (RAS) участвует в индукции фиброза легких и является одним из важных патогенных факторов в патогенезе фиброза легких. Тем не менее, индукция фиброза легких не связана с артериальной гипертензией, хотя последняя является независимым фактором риска фиброза легких. Ренин расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина (Ang) I, который затем превращается в Ang II ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ). Ang II, напрямую стимулирует выработку белка ЕСМ (extracellular matrix-protein), экспрессию TGF- β и фактора роста соединительной ткани, которые могут запускать фиброзный каскад и способствовать развитию фиброза легких [41,42] Так же антифибротический эффект VD проявляется

снижением экспрессии различных форм коллагена, повышением уровня BMP7 (антагониста TGF). Artaza J.N., et al. (2010) в экспериментах на культурах мультипотентных мезенхимальных клеток также убедительно продемонстрировали, что в присутствии VD уменьшается клеточная пролиферация и тормозится деление гладкомышечных клеток [43].

Заключение

Таким образом, учитывая, что на сегодняшний день результаты клинических исследований использования витамина D в комплексной терапии астмы имеют противоречивые результаты, необходимы дополнительные исследования, направленные на решение спорных вопросов о роли дефицита витамина D в патогенезе бронхиальной астмы. Дальнейшее понимание механизмов, лежащих в основе ремоделирования дыхательных путей, помогут разработать комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска формирования структурных изменений, включая фиброз, у пациентов с бронхиальной астмой, а также оценить диагностическую значимость уровня TGF- β в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, рецидивирующими бронхитами при определении группы риска по развитию необратимых морфофункциональных изменений в легких.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Литература

1. Bush A., Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children // BMJ. 2015. Vol. 350. P. h996. doi:10.1136/bmj.h996
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Accessed: 2020 April 13.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf. Accessed: 2020 April 13.
4. Ходюшина И.Н., Урясьев О.М. Изменения показателей гемодинамики у больных с бронхиальной астмой // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №2. С. 22.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf. Accessed: 2020 April 13.
6. Лебедево А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., и др. Исследование полиморфизма ARG25PRO гена трансформирующего фактора роста β 1 у детей с бронхиальной астмой // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, №2. С. 364-366. doi:10.14300/mnnc.2018.13050
7. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., et al. Global, regional, and national deaths, prevalence,

- disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 5, №9. P. 691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X
8. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, №4. С. 59-69. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
 9. Chiappini E., Vierucci F., Ghetti F., et al. Vitamin D Status and Predictors of Hypovitaminosis D in Internationally Adopted Children // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, №9. P. e0158469. doi:10.1371/journal.pone.0158469
 10. Nabeta H.W., Kasolo J., Kiggundu R.K., et al. Serum vitamin D status in children with protein-energy malnutrition admitted to a national referral hospital in Uganda // *BMC Research Notes*. 2015. Vol. 8. P. 418. doi:10.1186/s13104-015-1395-2
 11. Bose S., Breyse P.N., McCormack M.C., et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma // *Nutrition Journal*. 2013. №12. P. 81. doi:10.1186/1475-2891-12-81
 12. Science M., Maguire J.L., Russell M.L., et al. Prevalence and predictors of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in rural Canadian children // *Paediatric & Child Health*. 2017. Vol. 22, №3. P. 125-129. doi:10.1093/pch/pxx007
 13. Zhang Y., Wang Z., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma // *DNA and Cell Biology*. 2017. Vol. 36, №8. P. 682-692. doi:10.1089/dna.2017.3730
 14. Белых Н.А., Амелина В.В. Значение дефицита витамина D в формировании бронхообструктивного синдрома у детей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, №2. С. 261-273. doi:10.23888/HMJ201972261-273
 15. Arshi S., Fallahpour M., Nabavi M., et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014. Vol. 113, №4. P. 404-409. doi:10.1016/j.anai.2014.07.005
 16. Смирнова Г.И., Румянцев П.Е. Витамин D и аллергические болезни у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2017. Т. 20, №3. С. 166-172. doi:10.18821/1560-9561-2017-20(3)-166-172
 17. Searing D.A., Zhang Y., Murphy J.R., et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 125, №5. P. 995-1000. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.008
 18. Купаев В.И., Горемыкина М.С. Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему // *Астма и аллергия*. 2015. №4. С. 5-8.
 19. Berraies A., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling // *Journal of Asthma and Allergy*. 2014. №7. P. 23-30. doi:10.2147/JAA.S46944
 20. Autier P., Mullie P., Macacu A., et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2017. Vol. 5, №12. P. 986-1004. doi:10.1016/s2213-8587(17)30357-1
 21. Mason R.J., Slutsky A., Murray J.F., et al.; Broadus V.C., Ernst J., King T.E., et al., editors. Murray & Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
 22. Пигарова Е.А., Плещеев А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему // *Иммунология*. 2015. Т. 36, №1. С. 62-66.
 23. Heaney R.P. The Vitamin D requirement in health and disease // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015. Vol. 97, №1-2. P. 13-19. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.020
 24. Wang Q., Liu C., Zhu F., et al. Reoxygenation of hypoxia-differentiated dendritic cells induces Th1 and Th17 cell differentiation // *Molecular Immunology*. 2010. Vol. 47, №4. P. 922-931. doi:10.1016/j.molimm.2009.09.038
 25. Conti P., Shaik-Dasthagirisaeb Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells // *Central-European Journal of Immunology*. 2015. Vol. 40, №3. P. 380-386. doi:10.5114/ceji.2015.54603
 26. Gorman S., Judge M.A., Burchell J.T., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4+ CD25+ cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses // *Immunology*. 2010. Vol. 130, №2. P. 181-192. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03222.x
 27. Saul L., Mair I., Ivens A., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4+ T Cell Priming Ability of CD11c+ Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31 // *Frontiers in Immunology*. 2019. №10. P. 600. doi:10.3389/fimmu.2019.00600
 28. Camargo Jr. C.A., Rifas-Shiman S., Litonjua A.A., et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 85, №3. P. 788-795. doi:10.1093/ajcn/85.3.788
 29. Sypniewska G., Krintus M., Fulgheri G., et al. 25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma // *Allergy and Asthma Proceeding*. 2017. Vol. 38, №3. P. 29-36. doi:10.2500/aap.2017.38.4026
 30. Bener A., Ehlal M.S., Tulic M.K., et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012. Vol. 157, №2. P. 168-175.

doi:10.1159/000323941

31. Kavitha T.K., Gupta N., Kabra S.K., et al. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma // *Indian Pediatrics*. 2017. Vol. 54, №1. P. 29-32. doi:10.1007/s13312-017-0992-7
32. Urry Z., Xystrakis E., Richards D.F., et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function // *The Journal of Clinical Investigation*. 2009. Vol. 119, №2. P. 387-398. doi:10.1172/JCI32354
33. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017. Т. 96, №4. С. 171-179. doi:10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179
34. Han Y., Blatter J., Brehm J.M., et al. Diet and asthma: vitamins and methyl donors // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 1, №10. P. 813-822 doi:10.1016/S2213-2600(13)70126-7
35. Купаев В.И., Горемыкина М.С., Сазонова О.В. Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания // *Практическая медицина*. 2016. №3. С. 18-21.
36. Caffarelli C., Dascola C.P., Peroni D., et al. Airway acidification in childhood asthma exacerbations // *Allergy & Asthma Proceeding*. 2014. Vol. 35, №3. P. 51-56. doi:10.2500/aap.2014.35.3740
37. Lan N, Luo G, Yang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, №11. P. e111599. doi:10.1371/journal.pone.0111599
38. Fischer K.D., Agrawal D.K. Vitamin D regulating TGF- β induced epithelial mesenchymal transition // *Respiratory Research*. 2014. Vol. 15, №1. P. 146. doi:10.1186/s12931-014-0146-6
39. Itoigawa Y., Harada N., Harada S., et al. TWEAK enhances TGF- β -induced epithelialmesenchymal transition in human bronchial epithelial cells // *Respiratory Research*. 2015. Vol. 16, №1. P. 48. doi:10.1186/s12931-015-0207-5
40. Чернышева О.Е., Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях // *Здоровье ребенка*. 2014. №7. С. 80-83.
41. Ma D., Peng L. Vitamin D and pulmonary fibrosis: a review of molecular mechanisms // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019. Vol. 12, №9. P. 3171-3178.
42. Дроздов В.Н. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. №6. С. 82-88.
43. Artaza J.N., Sirad F., Ferrini M.G., et al. 1,25(OH)2vitamin D3 inhibits cell proliferation by promoting cell cycle arrest without inducing apoptosis and modifies cell morphology of mesenchymal multipotent cells // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010. Vol. 119, №1-2. P. 73-83.

doi:10.1016/j.jsbmb.2010. 01.001

References

1. Bush A, Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ*. 2015;350:h996. doi:10.1136/bmj.h996
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Accessed: 2020 April 13.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf. Accessed: 2020 April 13.
4. Khodyushina IN, Uryasyev OM. Changes of hemodynamics in the patients bronchial asthma. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;(2): 22. (In Russ).
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf. Accessed: 2020 April 13.
6. Lebedenko AA, Shkurat TP, Mashkina EV, et al. The study of arg25pro polymorphism gene of transforming growth factor β 1 in children with bronchial asthma. *Medical News of North Caucasus*. 2018; 13(2):364-6. (In Russ). doi:10.14300/mnnc.2018.13050
7. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X
8. Batozhargalova BTS, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(4):59-69. (In Russ). doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69
9. Chiappini E, Vierucci F, Ghetti F, et al. Vitamin D Status and Predictors of Hypovitaminosis D in Internationally Adopted Children. *PLoS ONE*. 2016; (11)9:e0158469. doi:10.1371/journal.pone.0158469
10. Nabeta HW, Kasolo J, Kiggundu RK, et al. Serum vitamin D status in children with protein-energy malnutrition admitted to a national referral hospital in Uganda. *BMC Research Notes*. 2015;8:418. doi:10.1186/s13104-015-1395-2
11. Bose S, Breyse PN, McCormack MC, et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutrition Journal*. 2013;12:81. doi:10.1186/1475-2891-12-81
12. Science M, Maguire JL, Russell ML, et al. Prevalence and predictors of low serum 25-hydroxy-vitamin D levels in rural Canadian children. *Paediatric*

- & *Child Health*. 2017;22(3):125-9. doi:10.1093/pch/pxx007
13. Zhang Y, Wang Z, Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma. *DNA and Cell Biology*. 2017;36(8):682-92. doi:10.1089/dna.2017.3730
 14. Belykh NA, Amelina VV. Significance of vitamin D deficiency in the formation of bronchial obstructive syndrome in children. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):261-73. doi:10.23888/HMJ201972261-273
 15. Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(4):404-9. doi:10.1016/j.anai.2014.07.005
 16. Smirnova GI, Rumyantsev RE. Vitamin D and allergic diseases in children. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(3):166-72. (In Russ). doi:10.18821/1560-9561-2017-20(3)-166-172
 17. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(5):995-1000. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.008
 18. Kupayev VI, Goremykina MS. Bronkhial'naya astma i vitamin D: sovremennyy vzglyad na problemu. *Astma i Allergiya*. 2015;(4):5-8. (In Russ).
 19. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *Journal of Asthma and Allergy*. 2014;7:23-30. doi:10.2147/JAA.S46944
 20. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(12):986-1004. doi:10.1016/s2213-8587(17)30357-1
 21. Mason RJ, Slutsky A, Murray JF, et al.; Broaddus VC, Ernst J, King TE, et al., editors. *Murray & Nadel's. Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
 22. Pigarova EA, Pleshchev AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62-6. (In Russ).
 23. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015;97(1-2):13-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.020
 24. Wang Q, Liu C, Zhu F, et al. Reoxygenation of hypoxia-differentiated dendritic cells induces Th1 and Th17 cell differentiation. *Molecular Immunology*. 2010;47(4):922-31. doi:10.1016/j.molimm.2009.09.038
 25. Conti P, Shaik-Dasthagirisab Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells. *Central-European Journal of Immunology*. 2015;40(3):380-6. doi:10.5114/ceji.2015.54603
 26. Gorman S, Judge MA, Burchell JT, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4+ CD25+ cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses. *Immunology*. 2010;130(2):181-92. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03222.x
 27. Saul L, Mair I, Ivens A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4 T Cell Priming Ability of CD11c Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:600. doi:10.3389/fimmu.2019.00600
 28. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman S, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(3):788-95. doi:10.1093/ajcn/85.3.788
 29. Sypniewska G, Krintus M, Fulgheri G, et al. 25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma. *Allergy and Asthma Proceeding*. 2017;38(3):29-36. doi:10.2500/aap.2017.38.4026
 30. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012;157(2):168-75. doi:10.1159/000323941
 31. Kavitha TK, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatrics*. 2017;54(1):29-32. doi:10.1007/s13312-017-0992-7
 32. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(2):387-98. doi:10.1172/JCI32354
 33. Zakharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171-9. (In Russ). doi:10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179
 34. Han Y, Blatter J, Brehm JM, et al. Diet and asthma: vitamins and methyl donors. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2013;1(10):813-22. doi:10.1016/S2213-2600(13)70126-7
 35. Kupaev VI, Goremykina MS, Sazonova OV. Diet and bronchial asthma, the role of vitamin deficiency in the disease control. *Practical Medicine*. 2016;(3):18-21. (In Russ).
 36. Caffarelli C, Dascola CP, Peroni D, et al. Airway acidification in childhood asthma exacerbations. *Allergy & Asthma Proceeding*. 2014;35(3):51-6. doi:10.2500/aap.2014.35.3740
 37. Lan N, Luo G, Yang X, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-Deficiency Enhances Oxidative Stress and Corticosteroid Resistance in Severe Asthma Exacerbation. *PLoS One*. 2014;9(11):e111599. doi:10.1371/journal.pone.0111599
 38. Fischer KD, Agrawal DK. Vitamin D regulating TGF- β induced epithelial mesenchymal transition. *Respiratory Research*. 2014;15(1):146. doi:10.1186/s12931-014-0146-6

39. Itoigawa Y, Harada N, Harada S, et al. TWEAK enhances TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2015;16(1):48. doi:10.1186/s12931-015-0207-5
40. Chernysheva OE Markery remodelirovaniya dykhatel'nykh putey pri bronkholegochnykh zabolevaniyakh. *Zdorov'ye Rebenka*. 2014;(7):80-3. (In Russ).
41. Ma D, Peng L. Vitamin D and pulmonary fibrosis: a review of molecular mechanisms. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019;12(9):3171-8.
42. Drozdov VN. Vitamin D deficiency as a factor of polymorbidity. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015;(6):82-8. (In Russ).
43. Artaza JN, Sirad F, Ferrini MG, et al. 1,25(OH)₂vitamin D₃ inhibits cell proliferation by promoting cell cycle arrest without inducing apoptosis and modifies cell morphology of mesenchymal multipotent cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;119(1-2):73-83. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.01.001

Информация об авторах [Authors Info]

Белых Наталья Анатольевна – д.м.н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2199-6358, ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, Researcher ID: L-2177-2018.

Natalia A. Belykh – MD, PhD, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2199-6358, ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, Researcher ID: L-2177-2018.

Пизнур Инна Владимировна – ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. г. Рязань, Российская Федерация. E-mail: innaabramova@yandex.ru

SPIN: 6676-5560, ORCID ID: 0000-0002-9267-439X.

Inns V. Piznyur – Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. E-mail: innaabramova@yandex.ru

SPIN: 6676-5560, ORCID ID: 0000-0002-9267-439X.

Цитировать: Белых Н.А., Пизнур И.В. Современные представления о роли витамина Д в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №4. С. 617-628. doi:10.23888/HMJ202084617-628

To cite this article: Belykh NA, Piznyur IV. Modern views on role of vitamin D in pathogenesis of bronchial asthma in children. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(4):617-28. doi:10.23888/HMJ202084617-628

Поступила / Received: 13.04.2020

Принята в печать / Accepted: 01.12.2020