

УДК: 618.33-022.7-06:577.161.2]-097
DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.12Г. С. Манасова, Н. В. Диденкул,
С. В. Дерішов С.В., О.В. ЖовтенкоОдеський національний медичний університет
МОЗ України.
(м. Одеса, Україна)КАЛЬЦИТРИОЛ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ
РЕЦЕПТОРІВ ВІТАМІНУ D В ПАТОГЕНЕЗІ
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. У статті представлені дані літератури щодо можливої ролі вітаміну D (VD) та поліморфізму генів рецепторів вітаміну D (VDR) у патогенетичних механізмах формування різних ускладнень вагітності, пов'язаних з внутрішньоутробним інфікуванням. Надано інформацію про сучасний підхід до значимості системи вітаміну D / рецептори VD в регуляції фізіологічних процесів, пов'язаних з наявністю рецепторів VD в багатьох органах і тканинах організму. Особливу увагу приділено наявності рецепторів кальцитриолу безпосередньо в органах репродуктивної системи, дія яких реалізується геномним і негеномним шляхом.

Важливою є інформація про участь вітаміну D в регуляції рівноваги між специфічним і неспецифічним імунітетом під час вагітності, в регуляції і проліферації імунокомпетентних клітин, про наявність мітохондріального ферменту 1 α -гідроксилази (CYP27B1) безпосередньо в трофобласті і плаценті, де здійснюється позанирковий синтез активного метаболіту VD. Показано, що кальцитриол може регулювати синтез антимікробних пептидів, які грають ключову роль у природженій імунній відповіді, а підвищення рівня кальцитриолу в вогнищі запалення розглядається як протективна реакція. Основна дія кальцитриолу на імунну систему полягає в моделюванні T-клітинного імунітету.

Представлені дані про можливі механізми регуляції активності ряду цитокінів з про- і антизапальною дією в присутності кальцитриолу. Показано, що під його впливом в трофобласті посилюються фагоцитоз і хемотаксис макрофагів з наступною активацією пептиду кателіцидіна з антимікробною дією, а негативна дія прозапальних цитокінів зменшується. Окремо представлена проблема імунної адаптації організму жінки під час вагітності в умовах недостатності вітаміну D і поліморфізму генів, що кодують VDR. Передбачається, що в умовах VD-дефіцитного статусу ймовірність реалізації внутрішньоутробного інфікування збільшується: необхідно проведення подальших досліджень.

Ключові слова: вагітність; вітамін D; рецептори VD; поліморфізм генів; імунна система.

Проблема перинатального інфікування залишається актуальною з огляду на високий рівень негативних наслідків як для вагітної, так і для плода та новонародженого. Відомо, що майже у 80% випадків вроджених вад розвитку причиною є трансплацентарне інфікування плоду [1,2]. В структурі захворюваності та смертності новонароджених інфекційна патологія обумовлює від 11 до 55% втрат в світі[3]. В Україні частка внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності становить 25% - 35%[1].

Вагомий внесок перинатальних інфекцій до формування негативних наслідків вагітності для матері та плода потребує проведення певних лікувально-діагностичних заходів. Але, зважаючи на обмежений вибір лікарських засобів, які можна використовувати під час вагітності, дуже важливим є пошук нових методів профілактики та можливості прогнозування ризику реалізації перинатального інфікування. З огляду на це, цікавими є нові відомості про вплив вітаміну D (VD) на функціональний стан репродуктивної та імунної системи людини [4, 5, 6]. Важливою ланкою у вивченні механізмів впливу кальцитриолу на організм людини є дані про наявність рецепторів вітаміну D(VDR) в багатьох органах і тканинах організму та інформація про поліморфізм генів, що кодують VDR[7,8].

Вітамін D та репродуктивна система жінки.

Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль в кальцієво-фосфорному обміні, а його недостатність призводить до рахіту та остеопорозу [9]. Це так звані «класичні» ефекти вітаміну D. Під на-

звою вітамін D, або кальцитриол, мають на увазі декілька хімічних речовин. Найвідоміші з них є ергокальциферол – вітамін D2 – надходить до організму людини з продуктів рослинного походження, та холекальциферол – вітамін D3 - синтезується в шкірі людини з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетового опромінення або поступає в організм разом з їжею тваринного походження. Саме з неактивного холекальциферолу під дією 25-гідроксилази в печінці та 1 α -гідроксилази в нирках створюється активна форма вітаміну D - кальцитриол (1,25(OH)2D3)[10,11].

Через взаємодію 1,25(OH)2D3 з VDR реалізуються ефекти VD на організм людини. На даний час відомо два механізми впливу кальцитриолу. Перший - це геномний механізм, який реалізується за рахунок взаємодії VDR з геномом людини і викликає транскрипцію генів в певних локусах. Другий - негеномний (мембрано-опосередкований), який реалізується через кавеолі, розташовані на цитоплазматичній мембрані і характеризується дуже швидкими реакціями – ефект від введення кальцитриолу спостерігається через 4-5 хвилин[12]. Система VD/VDR контролює більш ніж 2000 генів людини[13].

Наявність рецепторів вітаміну D в органах і тканинах репродуктивної системи жінки, таких як міометрій, ендометрій, яєчники, трофобласт, плацента, молочні залози, та його здатність впливати на різні ланки специфічного і неспецифічного імунітету дають змогу припускати думку щодо його участі в патогенетичних механізмах розвитку та-

кого ускладнення вагітності як перинатальне інфікування [11, 12, 14].

Важливими є дані проте, що вітамін D відіграє значну роль у формуванні синдрому системної запальної відповіді, який в останні роки визнається причиною розвитку таких ускладнень вагітності як плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, пізні гестози, передчасні пологи [15].

Певне значення може мати здатність кальцидіолу, неактивної форми VD (25(OH)D), проходити через гемато-плацентарний бар'єр; безпосередньо в плаценті виробляється фермент системи цитохрому CYP27B1, який перетворює кальцидіол в активний метаболіт – кальцитріол. Крім того, 25(OH)2D3 регулює експресію хоріонічного гонадотропіну людини в синцитіотрофобласті та стимулює синтез статевих гормонів [5, 16, 17]. Це дозволяє припускати, що у разі формування дисфункції плаценти з будь-якої причини, ймовірно, метаболізм вітаміну D також може бути порушений.

Кальцитріол та імунна система.

Відомо, що фізіологічна вагітність характеризується пригніченням специфічного і активацією неспецифічного імунітету. Для реалізації внутрішньоутробного або перинатального інфікування дуже важливим є саме рівновага та збалансованість основних ланок імунної системи вагітної жінки, тому цікавість викликає вплив VD на імунну систему людини.

Рецептори вітаміну D знайдені в таких клітинах імунної системи, як активовані Т-лімфоцити, макрофаги, незрілі лімфоцити тимусу та зрілі CD8-клітини. Кальциферол бере участь в регуляції та проліферації імунокомпетентних клітин. Макрофаги мають мітохондріальний ензим системи P450-1 α -гідроксилазу (CYP27B1), якій знаходиться в клітинах проксимальних ниркових каналців і інших клітинах організму (імунних, епітеліальних, клітинах кісткової тканини, паратиреоїдних залозах) та дає змогу синтезувати 1,25(OH)2D3 при наявності кальцидіолу [18]. Активація CYP27B1 здійснюється паратиреоїдним гормоном, пригнічується фактором росту фібробластів-23. Інший мітохондріальний фермент - CYP24 бере участь в катаболізмі 25(OH)D і 1,25(OH)2D. Активовані макрофаги можуть експресувати функціонально неактивну альтернативну форму CYP24 у цитоплазмі клітин, яка буде конкурувати з субстратом мітохондріального ферменту, внаслідок чого спостерігається зниження катаболізму 25(OH)D і 1,25(OH)2D. За цих умов в клітинах безпосередньо у вогнищі запалення буде відзначатися локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D3, що, на думку авторів, має захисний характер [19].

Відомо, що при фізіологічній вагітності рівень VD в крові дитини становить 75-80% від його рівня у матері [20].

Є інформація, згідно з якою в пуповинній крові новонароджених від здорових жінок рівень VD в 1,6 рази менше, ніж у вагітних з клінічними проявами інфікування ($51,40 \pm 1,49$) VS ($85,39 \pm 3,33$) нмоль / л, ($p < 0,001$) [21]. Ймовірно висока концентрація VD в пуповинній крові у дітей при інфікуванні може бути пов'язана з порушенням депонування і транспортної функції плаценти при

інфікуванні, а також і безпосереднім підвищенням вмісту VD у вогнищі запалення.

При порівнянні здорових клітин та клітин, які знаходяться в осередку запалення в одному й тому ж органі, в останніх виявлено зростання концентрації кальцитріолу, що, як було зазначено, носить протективний характер. Припускають, що автоімунні захворювання пов'язані з надмірним синтезом цитокінів. VD блокує взаємодію імунних клітин з цитокінами, що відповідно попереджає занадто сильний запальний процес та чинить імуносупресивну дію [18].

Серед генів, діяльність яких контролюється кальцитріолом, відкриті й гени, що кодують природні антибіотики (кателицидин і дефензин - антимікробні пептиди, які відіграють ключову роль у вродженій імунній відповіді), які активні стосовно багатьох вірусів, грибів та бактерій. Кальцитріол, за умови його достатньої кількості, призводить до синтезу кателицидину, але якщо рівень кальцидіолу в крові менше 20 нг/мл (VD-дефіцитний статус), цей механізм не працює [22].

Ефект кальцитріолу на імунну систему включає модулювання Т-клітинного імунітету шляхом зменшення субпопуляцій Т-хелперів (Th1/Th17), CD4 клітин, Т-лімфоцитів, збільшення регуляторних Т-лімфоцитів, пригнічення синтезу імуноглобуліну G та зниження диференціювання дендритних клітин [23]. Встановлено, що стимуляція CD4 та CD25 клітин Т-лімфоцитів в присутності кальцитріола пригнічує синтез прозапальних цитокінів, включаючи інтерферон- γ (IFN- γ), інтерлейкіни 17 і 21 (IL-17 і IL-21), але при цьому не впливає на проліферацію Т-лімфоцитів. Крім того, кальцитріол стимулює експресію CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4) і FoxP3 (транскрипційний фактор, який необхідний для нормальної функції Т-регуляторних лімфоцитів, Treg). Останній вимагає присутності IL-2. Тобто, кальцитріол і IL-2 активують Т-лімфоцити, діючи як потенційні антизапальні молекули і фізіологічні стимулятори регуляторних Т лімфоцитів [24].

Згідно з даними L. Vargera та спів, (2015), під час вагітності за участю кальцитріолу, з урахуванням його синтезу безпосередньо в трофобласті і, потім в плаценті, спостерігаються наступні зміни в синтезі, активації і пригніченні імунокомпетентних клітин. Під впливом кальцитріолу в трофобласті посилюється фагоцитоз і хемотаксис макрофагів з наступною активацією синтезу антимікробної пептиду кателицидина. Дендритними клітинами виробляється інтерлейкін-10 (IL-10), який характеризується вираженою протизапальною дією. Негативний вплив імунокомпетентних клітин з прозапальних ефектом (IL-6, IL-1 β , TNF- α та інші) в присутності кальцитріолу, навпаки, зменшується [25].

Саме плацента (трофобласт і децидуальна тканина) є однією з перших тканин, в якій був ідентифікований позанирковий синтез активного метаболіту VD. Дослідження плацентарного синтезу ферменту CYP27B1, який бере участь в синтезі кальцитріолу, показали, що його синтез індукується вже на ранніх термінах вагітності. Крім активації ферменту 1 α гідроксилази, у трофобласті і децидуальної тканини також спостерігається експресія VDR: цей механізм схожий з тим, який тра-

диційно описується для експресії CYP27B1 і VDR в клітинах імунної системи [26, 27].

Важливість децидуальної / трофобластної експресії CYP27B1 як екстра-ниркової продукції вітаміну D під час вагітності підкреслюється експериментальними дослідженнями: засвідчено, що активність CYP27B1 в плаценті ідентична такій у нирках [28].

Передбачається, що експресія CYP27B1 в плаценті може відігравати ключову роль у стимуляції локальних відповідей на вітамін D, які регулюються ауто- і паракринним шляхом, а також має вирішальне значення для антибактеріальних і протизапальних реакцій плода і матері [26].

Таким чином, плацента є відмінним прикладом потенційної важливості екстра-ниркового синтезу 1,25 (OH) 2D, характерного для нормальної фізіології організму [29, 30].

Поліморфізм генів, що кодуєть рецептори вітаміну D, та імунітет.

Крім інформації, що підтверджує вплив кальцитріолу на перебіг вагітності та стан імунної системи людини, є дослідження, автори яких ставлять під сумнів вплив вітаміну D та вважають його роль перебільшеною.

Так, Theodoratou E. (2014 року) представлений систематичний огляд, в якому було проаналізовано 107 оглядових статей і 74 метааналізів, присвячених дослідженням рівня VD в плазмі, а також 87 метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень додаткового прийому VD. Аналізувалися взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і широким спектром захворювань, які можуть бути пов'язані з його класичними і плейотропними ефектами (захворюваннями костно-м'язової системи, злоякісними, серцево-судинними, аутоімунними, інфекційними, метаболічними і іншими захворюваннями). Отримані результати показали, що, ймовірно, є певний взаємозв'язок між концентраціями вітаміну D і масою тіла при народженні, карієсом зубів у дітей, концентраціями вітаміну D у матері і пологами до терміну, концентраціями паратиреоїдних гормонів у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, які потребують діалізу, але доцільним є проведення подальших досліджень. Крім того, даний огляд, на відміну від попередніх повідомлень, не свідчить на користь добавок VD з метою збільшення мінеральної щільності кісткової тканини і зниження ризику переломів [31].

Експериментальними роботами LiuNQ и соавт., (2011), при дослідженні рівня кальцитріолу в трофобласті в умовах впливу різних факторів і оцінки рівня про- та антизапальних цитокінів, показано, що фетальний (трофобластичний) вітамін D відіграє ключову роль в боротьбі із запаленням плаценти [32]. Цей факт дозволяє припустити, що VD відіграє вагомий роль у реакції плаценти на інфекцію і пов'язані з нею несприятливі наслідки вагітності.

Також цікавими є дослідження, в яких описані так звані нон-респондери (vitamin D non-responders). Дослідники зіткнулися з відсутністю очікуваної відповіді організму на додаткове призначення кальцитріолу при його недостатності [33, 34].

Ці дані привернули увагу до поліморфізму генів, які кодуєть рецептори вітаміну D (VDR). VDR кодується геном, розташованим в хромосо-

мі 12q12-14. На даний час активно вивчаються чотири видомих однонуклеотидних поліморфізмів (SNP – single nucleotide polymorphism) гена VDR. Два з них знаходяться в екзонах - FokI (C > T, rs10735810) і TaqI (T > C, rs731236), решта розташовані в останньому інтроні - BsmI (A > G, rs1544410) і ApaI (A > C, rs7975232 [7,35, 36].

Одним з перших досліджень, яким встановлено вплив поліморфізму гену рецепторів вітаміну D, було дослідження наслідків FokI-поліморфізму VDR для функціонального стану імунних клітин. Було виявлено, що FokI-поліморфізм призводить до синтезу різних за структурою пептидів VDR: f-VDR – довша молекула та F-VDR – коротша. У людських моноцитах та дендритних клітинах з молекулою FF-VDR експресія IL-12 є вищою, ніж в молекулах з ff-VDR. Крім того, проліферація лімфоцитів при генотипі, що кодує F-VDR, була більш виразною у відповідь на фітогемаглютинін, який є речовиною рослинного походження, здатною неспецифічно стимулювати Т-лімфоцити. Ці дані свідчать про наявність різних генотипів VDR, які обумовлюють активацію того чи іншого компонента імунної системи [37, 38].

Однонуклеотидний поліморфізм генів рецепторів вітаміну D та вагітність.

У плаценті експресія ядерного рецептору вітаміну D також регулюється генами VDR. За даними ряду досліджень, в умовах наявності поліморфізму генів, що кодуєть та регулюють функціональну активність VDR безпосередньо в плаценті, генотипи VDR здатні впливати на процеси імплантації, формування плацентарної дисфункції та передчасних пологів [4, 5, 7, 39].

При дослідженні всіх чотирьох поліморфізмів генів VD (FokI, TaqI, BsmI, ApaI) у жінок з передчасними та терміновими пологами виявлено достовірну різницю між досліджуваними групами по FokI-поліморфізму, (OR = 3.317 95% CI 1.143 - 9.627), згідно з якою у пацієток з цим поліморфізмом ймовірність передчасних пологів є вищою в 3,32 рази [39].

За результатами вивчення взаємозв'язку між рівнем кальцитріолу (25(OH)D) в крові та TaqI-поліморфізмом генів VDR у жінок з порушеннями менструальної функції та у здорових жінок встановлено, що в обох групах рівень вітаміну D був зниженим ($14,7 \pm 1,7$ нг/мл в основній групі та $22,5 \pm 1,8$ нг/мл в групі контролю). У групі жінок з порушеннями менструальної функції 50% пацієток мали гетерозиготне поєднання генів C/T по TaqI-поліморфізму, а в групі контролю більшість склали жінки з генотипом T/T (84,38%) [40]. Відомо, що порушення менструальної функції є однією з можливих причин, які зумовлюють аномальну, несвоечасну овуляцію, недостатність проліферативної або секреторної фази, що, у свою чергу, може супроводжуватися порушеннями процесів імплантації та плацентації і підвищувати ймовірність реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Про вплив VD на функцію яєчників і його участь в процесах дозрівання яйцеклітини свідчить дослідження, яким було встановлено, що стан та якість ембріонів, які отримують в результаті широкого застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій, може бути асоці-

йований з поліморфізмом гену VDR. При оцінці асоціації якості ембріонів та FokI-поліморфізму гену VDR у пацієнток, які проходили програму екстракорпорального запліднення, було виявлено, що носійство генотипу G/G вказаного поліморфізму більш ніж в 3 рази зменшує ризик отримання ембріонів поганої якості в порівнянні з генотипами A/A і A/G [41].

З точки зору профілактичної медицини, ймовірно, генетичне тестування, яке може бути і, напевно, має бути проведено, на етапі догравідарної підготовки, дозволило б уникнути невдалих спроб програм допоміжних репродуктивних технологій.

Відомо, що фермент 1 α -гідроксилаза (CYP27B1) і рецептор вітаміну D (VDR) реалізують протизапальні реакції вітаміну D у багатьох тканинах. З огляду на високу базальну експресію CYP27B1 і VDR в трофобластичних клітинах плаценти були досліджені плаценти вагітних мишей щодо протизапальної дії вітаміну D безпосередньо в плаценті. Вагітним мишам на 14-й день вагітності інтраперитонеально ввели ендотоксин. Були сформовані три групи вилучених плацент за генотипом трофобласту – дикий тип VDR, гомозигота та гетерозигота за поліморфізмом VDR. У плаценті, гомозиготній по поліморфізму VDR, експресія мРНК для IL-1 α була в 10 разів вище, а для IL-6 в 5 разів вище відносно дикого типу. В той же час експресія мРНК для IL-10 була достовірно нижче, ніж в гетерозиготі та в дикому типі. На думку авторів ці дані свідчать про вплив поліморфізму гену VDR на вираженість запального процесу в плаценті. Для визначення можливого терапевтичного ефекту вітаміну D на запальний процес у плаценті, зразки плацент обробляли ендотоксином в присутності 25(OH)D або 25(OH)2D3, а частину зразків обробляли ендотоксином без вітаміну D. Встановлено, що присутність як кальцидіолу, так і кальцитріолу знижувала індуковане ендотоксином запалення в плаценті. Цікаво, що рівень експресії мРНК для IL-6 знижувався в присутності кальцидіолу та не змінювався в присутності кальцитріолу ($p < 0,01$), а рівень експресії мРНК для IL-1 α знижувався в присутності 25(OH)2D3, та не змінювався в присутності 25(OH)D ($p < 0,01$) [32].

Згідно отриманих даних можна припустити, що молекулярно-генетичні дослідження, що розкривають окремі механізми реакції організму на зовнішні або внутрішні фактори, при недостатності або дефіциту кальцитріолу, можуть дати досить перспективний напрямок для можливості прогнозування розвитку певних захворювань.

Дослідження рівня кальцитріолу та поліморфізму гену рецепторів вітаміну D при перинатальному інфікуванні.

Проблема перинтальних інфекцій і умови для їх реалізації з позиції дослідження можливої ролі кальцитріолу в цьому процесі продовжує активно вивчатися.

Одним з вітчизняних досліджень рівня VD в крові вагітних жінок при перинатальному інфікуванні з'ясовано, що лише у 22,5% вагітних рівень кальцидіолу відповідає нормальним показникам, тоді як у 55% пацієнток рівень вітаміну D свідчить про його дефіцит (менше 20 нг / мл), а у 22,5% вагітних є недостатність вітаміну D (менше 30 нг / мл), яка потребує додаткового призначення каль-

цитріолу. Встановлено, що при перинатальному інфікуванні вміст вітаміну D в крові вагітних жінок в 1,3 рази нижчий, ніж у здорових вагітних [42]. Можливо, що така частота вітамін-D дефіцитного стану може бути обумовлена наявністю синдрому системної запальної відповіді внаслідок тривалої персистенції хронічної інфекції, що, ймовірно, призводить до порушення синтезу або всмоктування кальцитріолу на певних етапах (печінка, нирки, кишечник та ін.).

При оцінці взаємозв'язку між біомаркерами запалення (IL-6, IL-10, TNF α , С-реактивний білок і гепсидин) і вітаміном-D статусом вагітної та новонародженого встановлено, що підвищені концентрації прозапальних цитокінів корелюють з низьким вмістом сироваткового VD. При концентрації 25 (OH) D < 30 нг / мл (субоптимальний рівень) з більшою ймовірністю діагностували кандидоз ($P = 0,002$) і бактеріальний вагіноз ($P = 0,02$) під час вагітності. Автори дійшли висновку, що більш низький материнський статус вітаміну D може збільшувати ризик реалізації інфекції під час вагітності [43].

У дослідженні Noyola-Martínez N. і співавт. (2014) показано, що деякі прозапальні цитокіни (TNF α , INF- γ , IL-6 і IL-1 β) мають певний вплив на експресію генів 1 α -гідроксилази (CYP27B1) і 24-гідроксилази (CYP24A1) безпосередньо в первинних культурах клітин плаценти людини. Інкубація трофобластів у присутності зазначених цитокінів приводила до значного збільшення експресії обох ферментів. TNF α значно збільшував співвідношення експресії генів CYP24A1 / CYP27B1, тоді як INF- γ переважно індукував CYP27B1, а IL-1 β і IL-6 стимулювали експресію генів обох ензимів в однаковій пропорції [44]. Тобто, зміни співвідношення в експресії генів в бік збільшення експресії 24 - гідроксилази (CYP24A1) - ферменту, що бере участь в синтезі неактивного, проміжного метаболіту VD, можуть відігравати ключову роль в реалізації інфекції в трофобласті і плаценті. Дані результати можуть певним чином свідчити про участь цитокінів у регуляції метаболізму кальцитріолу, зокрема, і загалом, бути підтвердженням теорії цитокінової регуляції гестаційного процесу.

При дослідженні експресії плацентарних антимікробних пептидів (AMP - кателіцидін і гепсидін), регуляторних білків вітаміну D (кубілін, мегалін, 1 α -гідроксилаза (CYP27B1), 24-гідроксилаза (CYP24A1) та рецепторів вітаміну D в групі етнічно різноманітних вагітних підлітків встановлено наступне. Експресія мРНК CYP27B1 плацентою була достовірно пов'язана з експресією мРНК антимікробних пептидів (плацентарного кателіцидіну і гепсидину). За наявності у підлітків ректо-вагінальної колонізації гемолітичним стрептококом групи В (GBS) плацентарна експресія мРНК кателіцидіну, кубіліну і CYP27B1 була значно нижчою в порівнянні з тими, у кого не було діагностовано зазначену інфекцію. Авторами встановлено що непрямої зв'язок між колонізацією GBS і експресією мРНК антимікробних пептидів був зумовлений експресією в плаценті мРНК білків вітаміну D (кубілін і CYP27B1) [45].

Ймовірно у даній ситуації можна говорити про плацентарну дисфункцію, зокрема, порушення її

метаболической и барьерной функции, які обумовлені колонізацією інфекційним агентом з наступним порушенням синтезу антимікробних пептидів і високою ймовірністю реалізації інфекції.

Для уточнення ролі і відносного вкладу плацентарних і системних метаболітів вітаміну D щодо умовно патогенних мікроорганізмів під час вагітності необхідні додаткові дослідження.

Виявлено достовірні відмінності в наслідках вагітності для матері і плоду в різних расових / етнічних групах жінок: більш позитивні результати були у пацієток з рівнем циркулюючої концентрації 25 (ОН) D щонайменше 100 нмоль / л, (40 нг / мл), що відповідає оптимальному рівню. На думку авторів даного дослідження у вагітних первинна роль кальцитріолу полягає в імуномодуляції, а не в регуляції кальцій-фосфорного обміну і вкрай важливим є почати лікування VD до плацентації, оскільки вже з ранніх термінів вагітності спостерігається підвищене споживання кальцитріолу [46]. Мабуть достатній вміст кальцитріолу в крові на етапі планування вагітності може бути певним базисом для процесів імплантації та подальшого плацентації; значення набуває і збалансованість адаптаційно-компенсаторних механізмів, у тому числі, імунної системи материнського організму.

Як вже було зазначено, відомості про вплив кальцитріолу на процеси імуномодуляції досить суперечливі. Так, T. S. Gamal і співавт. (2017) між рівнями вітаміну D у сироватці крові новонародженого і матері виявлено позитивні кореляції, а між VD і маркерами сепсису у новонароджених - негативні. На думку авторів, показники вмісту кальцитріолу можуть бути чутливими предикторами раннього сепсису у новонароджених [47]. Однак, цілком можливо припустити і зворотне розуміння взаємозв'язку: можуть бути порушення метаболізму кальциферолу і його трансформації в активну форму внаслідок запальних змін в організмі новонароджених з внутрішньоутробним інфікуванням.

У іншій роботі при дослідженні асоціації між внутрішньоутробним інфікуванням, неонатальними інфекціями та рівнем 25(ОН)D в крові вагітних при народженні дітей з екстремально низькою масою тіла не виявлено достовірного взаємозв'язку ($p > 0.05$)[48].

Сучасні дані про епідеміологію недостатності або дефіциту VD свідчать про широку поширеність даного стану; накопичуються все нові факти про взаємозв'язок між різними захворюваннями і вітамін-D дефіцитним статусом. Значенню кальцитріолу в розвитку деяких інфекційних захворювань, таких як пневмонія, туберкульоз, сепсис (у

т.ч. обумовлений метицилін-резистентними штамми *Staphylococcus aureus* - MRSA), грип, ВІЛ-інфекція приділяється особлива увага в світлі його відомих імуноотропних ефектів [49].

За даними Holick M. F. (2007) недостатність VD зареєстрована у половини населення світу, що є серйозною підставою для кількісної оцінки його рівня в організмі, а також до проведення досліджень, що дозволяють вивчити механізми участі кальцитріолу в фізіологічних процесах і в розвитку певних захворювань. Ймовірно, що подальше вивчення плейотропних впливів кальцитріолу дозволить визначити нові потенційні терапевтичні напрямки в курації певних захворювань.

Висновки

Таким чином, розповсюдженість рецепторів до вітаміну D в органах і тканинах репродуктивної системи, а також відомості про те, що безпосередньо в трофобласті і плаценті відбувається синтез активного метаболіту вітаміну D за участю ферментів саме плаценти дозволяє припускати, що кальцитріол може мати певний вплив на функціональний стан матково-плацентарно-плодової системи в цілому.

Чисельні дослідження щодо впливу вітаміну D та поліморфізму його рецепторів на імунну систему людини та формування синдрому системної запальної відповіді нашкоджують на думку їх участі в ланцюгу механізмів, що створюють умови для розвитку та реалізації внутрішньоутробного інфікування в організмі.

Вітчизняними та зарубіжними авторами продовжує активно вивчатися роль вітаміну D при перинатальному інфікуванні у вагітних жінок, але переважно ці дослідження стосуються рівня кальцидіолу в крові вагітних жінок. Цікавість для поглибленого вивчення викликає стан вітамін D статусу, поліморфізму генів, що кодують VDR, та їх можливий асоціативний вплив на реалізацію клінічних проявів інфікування у вагітних жінок.

Необхідні подальші дослідження для визначення потреб вагітних жінок у вітаміні D і оптимальних термінів прийому добавок, з урахуванням способу життя, типу статури, вихідного статусу вітаміну D та інших факторів.

Джерело фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Подзолкова НМ, Сворцова МЮ, Мельникова НИ, Острейков ИФ. Внутриутробная инфекция: Современное состояние проблемы. Акушерство и гинекология. 2009;3:27-32.
2. ACOG Practice Bulletin Number 148: Thyroid disease in pregnancy, April 2015. Obstet Gynecol [Internet]. 2015[cited 2018 Dec 19];125:996-1005. Available from: <http://www.contemporaryobgyn.net/contemporary-obgyn/news/acog-guidelines-glance-thyroid-disease-pregnancy?page=0,0&trendmd-shared=0>
3. Давыдова ЮВ. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных. Репродуктивная эндокринология. 2013;3(11):17-35.
4. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ [Internet]. 2013[cited 2018 Dec 19];346:f1169. Available from: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1169> doi: 10.1136/bmj.f1169.
5. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. Placenta. 2015;36(4):403-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.021.

6. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. *Clin Ther*. 2017;39(5):894-916. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.021.
7. Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018;642:58-63. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.087.
8. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:84-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.008.
9. Головач ІЮ. Активні метаболіти вітаміна D в ліченні різних форм остеопорозу. Український ревматологічний журнал. 2013;1:91-5.
10. Поворожнюк ВВ, Плудовски П, Балацкая НИ, Муц ВЯ, Климовицкий ФВ, Резниченко НА, и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев: Издатель Заславский А.Ю.; 2015. 262 с.
11. Калинченко СЮ, Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков Раен, Мсхалая ГЖ, Саблин КС, и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;4:28-36. doi:10.17116/репро201622428-36
12. Рылова НВ, Мальцев СВ, Жолинский АВ. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*. 2017;5(106):10-4.
13. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111.
14. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90. doi: 10.3390/nu7085293.
15. Манасова ГС, Зелинский АА, Кузьмин НВ. Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;3:393-402.
16. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26(1):75-90. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x
17. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 19];99(6):E1137-45. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/E1137/2537382> doi: 10.1210/jc.2013-4161.
18. Мальцев СВ, Рылова НВ. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*. 2015;1(86):114-20.
19. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34. doi: 10.1210/jc.2008-1454.
20. Абрамченко ВВ. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2006. 240 с.
21. Manasova G, Zelinsky A, Shapoval N, Kuzmin N, Kazarenko O. Vitamin D as a component of calcium-controlling hormone system in pregnant women with perinatal infection. In: *Proceedings of the XVII International Academic Congress History, Problems and Prospects of Development of Modern Civilization*; 2016 Jan 25-27; Tokyo, Japan. Tokyo; 2016, p.364-71.
22. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczuk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225-35. doi: 10.5114/ceji.2015.51359.
23. Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344-9. doi: 10.1038/ni.1851.
24. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D Regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21. doi: 10.3390/nu7043011.
25. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*. 2015;7(8):6465-90. doi: 10.3390/nu7085293.
26. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(5):263-71. doi: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002.
27. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61. doi: 10.1017/S0029665111001650.
28. Vanhooke JL, Prah J, Kimmel-Jehan C, Mendelsohn M, Danielson EW, Healy KD, et al. CYP27B1 null mice with LacZ reporter gene display no 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase promoter activity in the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(1):75-80. doi: 10.1073/pnas.0509734103.
29. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* [Internet]. 1998[cited 2018 Dec 19];78(4):1193-231. Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.1998.78.4.1193> doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193
30. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):103-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.004.
31. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 20];348:g2035. Available from: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2035> doi: 10.1136/bmj.g2035
32. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332.
33. Parikh A, Chase HS, Vernocchi L, Stern L. Vitamin D resistance in chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrology* [Internet]. 2014[cited 2018 Dec 18];15:47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2369-15-47>. doi: 10.1186/1471-2369-15-47.
34. Lee SM, Goellner JJ, O'Brien CA, Pike JW. A humanized mouse model of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets without alopecia. *Endocrinology*. 2014;155(11):4137-48. doi: 10.1210/en.2014-1417.
35. Luco RF, Allo M, Schor IE, Kornblihtt AR, Misteli T. Epigenetics in alternative pre-mRNA splicing. *Cell*. 2011;144(1):16-26. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.056.
36. Яковлева ОА, Николова ОМ, Дорошкевич ИА, Щербенюк НВ. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2017;7(2):73-8.
37. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016;455:33-8. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.
38. Van Etten E, Verlinden L, Giulietti A, Ramos-Lopez E, Branisteanu DD, Ferreira GB, et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: Functional impact on the immune system. *Eur J Immunol*. 2007;37(2):395-405. doi: 10.1002/eji.200636043.

39. Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:84-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.008.

40. Герасимова ЛИ, Денисов МС, Денисова ТГ. Генетические аспекты физиологического метаболизма витамина D в функционировании репродуктивной системы. *Вестник Здоровье и образование в XXI веке.* 2016;18(9):1-4.

41. Наими ЗМС, Калинина ЕА, Донников АЕ, Дударова АХ. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2017;2:51-7.

42. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗН, Козаренко ОН, Глоба СС. Состояние костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием и витамин-D-дефицитным статусом. *Проблеми остеології.* 2015;18(4):23-8.

43. Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy. *Reprod Sci.* 2018;25(3):414-23. doi: 10.1177/1933719117715124.

44. Noyola-Martinez N, Diaz L, Zaga-Clavellina V, Avila E, Halhali A, Larrea F, et al. Regulation of CYP27B1 and CYP24A1 gene expression by recombinant proinflammatory cytokines in cultured human trophoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(A):106-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.007.

45. Akoh CC, Pressman EK, Whisner CM, Thomas C, Cao C, Kent T, et al. Vitamin D mediates the relationship between placental cathelicidin and group B streptococcus colonization during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;121:42-8. doi: 10.1016/j.jri.2017.06.001.

46. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 23];5:17030. Available from: <https://www.nature.com/articles/boneres201730> doi: 10.1038/boneres.2017.30.

47. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* [Internet]. 2017[cited 2018 Dec 16];4(5):pii E37. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/4/5/37> doi: 10.3390/children4050037.

48. Puthuraya S, Karnati S, Kazzi SNJ, Qureshi F, Jacques SM, Thomas R. Does vitamin D deficiency affect placental inflammation or infections among very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1906-12. doi: 10.1080/14767058.2017.1332034.

49. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta.* 2016;455:33-8. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.

КАЛЬЦИТРИОЛ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Г.С. Манасова, Н.В. Диденкул,
С.В. Деришов, О.В. Жовтенко*

Одесский национальный медицинский
университет МЗ Украины
(г. Одесса, Украина)

Резюме. В статье представлены данные литературы о возможной роли витамина D (VD) и полиморфизма генов рецепторов витамина D (VDR) в патогенетических механизмах формирования различных осложнений беременности, связанных с внутриутробным инфицированием. Представлена информация о современном подходе к значимости системы витамин D / рецепторы VD в регуляции физиологических процессов, связанных с наличием рецепторов VD во многих органах и тканях организма. Особое внимание уделено наличию рецепторов кальцитриола непосредственно в органах репродуктивной системы, действие которых реализуется геномным и негеномным путем.

Важной является информация об участии витамина D в регуляции равновесия между специфическим и неспецифическим иммунитетом во время беременности, о регуляции и пролиферации иммунокомпетентных клеток, о наличии митохондриального фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) непосредственно в трофобласте и плаценте, где осуществляется внепочечный синтез активного метаболита VD. Показано, что кальцитриол может регулировать синтез антимикробных пептидов,

CALCITRIOL AND POLYMORPHISM OF THE GENE OF THE RECEPTOR VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF PERINATAL INFECTION (REVIEW)

*G.S. Manasova, N.V. Didenkul,
S.V. Derishov, O.V. Zhovtenko*

Odessa National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine.
(Odessa, Ukraine)

Summary. The article presents literature data of the possible role of vitamin D (VD) and polymorphism of the gene of the vitamin D receptors (VDR) in the pathogenetic mechanisms of the formation of pregnancy complications associated with intrauterine infection. Information of the modern approach to the importance of the vitamin D / VD receptor system in the regulation of physiological processes associated with the presence of VD receptors in many organs and tissues is presented. Particular attention to the presence of calcitriol receptors directly in the organs of the reproductive system is paid, the action of which is realized in a genomic and non-genomic way.

Information about participation of vitamin D in the regulation of the balance between specific and nonspecific immunity during pregnancy, on the regulation and proliferation of immunocompetent cells, on the presence of mitochondrial enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1) directly in the trophoblast and the placenta, where the extra-renal synthesis of the active metabolite VD is underlined. It is shown that calcitriol can regulate the synthesis of antimicrobial peptides, which play a key role in the innate immune response, and an increase calcitriol in the inflammatory focus as a protective reaction

которые играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе, а повышение уровня кальцитриола в очаге воспаления рассматривается как протективная реакция. Основное действие кальцитриола на иммунную систему заключается в моделировании Т-клеточного иммунитета.

Представлены данные о возможных механизмах регуляции активности ряда цитокинов с про- и противовоспалительным эффектами в присутствии кальцитриола. Показано, что под влиянием кальцитриола в трофобласте усиливаются фагоцитоз и хемотаксис макрофагов с последующей активацией пептида кателицидина с антимикробным действием, а негативное действие провоспалительных цитокинов уменьшается. Отдельно представлена проблема иммунной адаптации организма женщины во время беременности в условиях недостаточности витамина D и полиморфизма генов, кодирующих VDR. Предполагается, что в условиях VD-дефицитного статуса вероятность реализации внутриутробного инфицирования увеличивается: не обходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: беременность; витамин D; рецепторы VD; полиморфизм генов; иммунная система.

Контактна інформація:

Манасова Гульсим Серікбаївна - д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології №2 Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

Контактна адреса: вул. Маршала Говорова, 28, м. Одеса, 65009, Україна.

Контактний телефон: +38 050 502 70 58.

e-mail: gulsymmanasova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

Researcher ID: Z-1550-2018

Author ID (Scopus): 57202890643

Контактная информация:

Манасова Гульсим Серикбаевна – д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Одесского национального медицинского университета (г. Одесса, Украина)

Контактный адрес: ул. Маршала Говорова, 28, г. Одесса, 65009, Украина.

Контактный телефон: +38 050 502 70 58.

email: gulsymmanasova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

Researcher ID: Z-1550-2018.

Author ID (Scopus): 57202890643

Contact Information:

Gulsym Manasova - PhD, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Odessa National Medical University (Odessa, Ukraine)

Contact Address: Marshal Govorov str., 28, 65009, Odessa, Ukraine.

Contact phone: +38 050 502 70 58.

email: gulsymmanasova@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1600-5215>.

Researcher ID: Z-1550-2018.

Author ID (Scopus): 57202890643

is considered. The main effect of calcitriol on the immune system is to simulate T-cell immunity.

Data on possible mechanisms for regulating the activity of a cytokines with pro- and anti-inflammatory effects in the presence of calcitriol are presented. In the trophoblast under the influence of calcitriol phagocytosis and chemotaxis of macrophages are enhanced, by the following activation of the cathelicidin peptide with antimicrobial action, and the negative effect of proinflammatory cytokines is reduced. Separately, the problem of the immune adaptation of the pregnant woman's under the vitamin D deficiency status and polymorphism of genes encoding VDR is presented. It is assumed that under the VD-deficiency status, the probability of the intrauterine infection really increases: further research to refine the assumptions is needed.

Key words: Pregnancy; Vitamin D; VD receptors; Gene Polymorphism; Immune System.