



Полиморфизм рецептора витамина D и бронхиальная астма

Ж.Б. Досимов, д.м.н., проф., А.Ж. Досимов, к.м.н., Н.А. Губай, Б.А. Курманалин

Адрес для переписки: Арыстан Жумабекович Досимов, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Досимов Ж.Б., Досимов А.Ж., Губай Н.А., Курманалин Б.А. Полиморфизм рецептора витамина D и бронхиальная астма // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 10. С. 16–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-10-16-18

Последние десятилетия активно обсуждается влияние витамина D на течение бронхиальной астмы в зависимости от состояния его рецептора. Однонуклеотидный полиморфизм гена рецептора существенно сказывается на его активности и течении астмы. В статье проанализированы варианты полиморфизма, их распространенность в разных этнических группах.

Ключевые слова: витамин D, действие на клетки, бронхиальная астма, генетика

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспаление дыхательных путей, в котором задействован ряд клеток, в частности мастоциты, эозинофилы и Т-лимфоциты. У лиц, предрасположенных к БА, воспаление приводит к повторным эпизодам свистящих хрипов, кашля, одышки, вздутия грудной клетки, обычно в ночные и/или ранние утренние часы. Обструкция дыхательных путей разрешается самостоятельно или на фоне терапии. Следствием воспаления становится гиперреактивность бронхов в ответ на различные раздражители [1]. Воспаление дыхательных путей при БА протекает с участием Т-хелперов 2-го типа и сопровождается клеточно-зависимой продукцией иммуноглобулинов Е с рекрутированием мастоцитов и эозинофилов. Не случайно па-

циентам с БА назначают ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), противовоспалительные препараты и мембраностабилизаторы [2]. В то же время в ряде случаев наблюдается торпидность к проводимому противовоспалительному лечению и возникает необходимость в комплексном лечении препаратами, воздействующими на патогенез заболевания. Как известно, витамин D влияет на чувствительность к ГКС [3]. Последние 10–12 лет отмечался повышенный интерес к витамину D как иммуномодулятору и регулятору более чем 900 генов организма, активно участвующему в патогенезе различных заболеваний [4]. Распространенность атопии и БА, возможность положительного влияния на их течение витамина D способствовали увеличению количества публикаций

на данную тему. Положительное влияние витамина D на течение БА обусловлено тем, что, вмешиваясь в генетическую регуляцию, он воздействует на разные звенья иммуногенеза [5–7].

Витамин D блокирует экспрессию провоспалительного цитокина интерферона (ИФН) гамма в макрофагах и дендритных клетках. В итоге прекращаются презентация антигенов и рекрутирование Т-клеток. Блокируя интерлейкин (ИЛ) 2 и фактор роста лимфоцитов, витамин D останавливает их активацию и пролиферацию. 25(OH)D ингибирует образование ИЛ-17 и снижает число CD4⁺ ИЛ-7-клеток. Одна из ведущих ролей в патогенезе БА принадлежит Th9. В эксперименте в культуре тканей витамин D подавлял синтез ИЛ-5, 8 и 9, снижая трансформацию Т-хелперов памяти в Th9 [8]. Витамин D влияет не только на иммунитет, но и на другие функции и структуры организма, взаимодействует с 900 генами человека [7]. Лечение витамином D приводит к различной экспрессии 711 генов при тяжелом течении БА и 867 генов в гладкомышечных клетках респираторного тракта. Эти гены вовлечены в каскад иммунных реакций с участием хемокинов и цитокинов [9].



Вместе с тем на одни и те же профилактические и лечебные дозы витамина D организм реагирует по-разному. Эффект витамина реализуется через его рецептор (VDR). Ген VDR расположен на 12-й хромосоме и состоит из 14 экзонов. При БА выделяют четыре однонуклеотидных полиморфизма (ОНП): rs2228570 (Fok I), rs731236 (Taq I), rs1544410 (Bsm I) и rs7975232 (Apa I). Ряд исследователей считают, что ОНП генов Fok I и Taq I ассоциирован с риском развития астмы, ОНП генов Bsm I и Apa I не связан с астмой [10–12]. Вероятно, это обусловлено тем, что исследования проводились в разных этнических группах. Кроме того, в африканской популяции ОНП Fok I снижает вероятность астмы по сравнению с доминантной аллельной моделью. TT-генотип Taq I ОНП у азиатов повышает риск развития астмы. Тот же вариант полиморфизма в американской популяции повышает вероятность развития БА. Эти различия в этнических и расовых группах можно объяснить этническим разнообразием и влиянием этнической принадлежности на экспрессию генов VDR. Помимо этого следует учитывать географические расхождения и национальные пищевые привычки, которые остаются неизменными даже при глобальной миграции их носителей. В итоге между этническими группами могут быть значительные расхождения в концентрации витамина D в сыворотке крови. Как следствие – различные показатели заболеваемости БА и тяжесть ее течения [13].

В исследовании с участием ирландских детей с неконтролируемой астмой на носительство гена VDR Taq I с вариантом в 9-м экзоне (T/C; rs731236) и Apa I (rs7975232) в 8-м интроне (C/T) [14] отмечалось существенное различие в распределении этих вариантов полиморфизма среди больных БА и пациентов контрольной группы. Установлена четкая связь между полиморфизмом Taq I и Apa I и риском раз-

вития БА. Причем связь между полиморфизмом и сывороточной концентрацией 25(OH)D не прослеживалась. По нашему мнению, это свидетельствует о влиянии рецептора на терапевтический эффект витамина. Его концентрация в крови может быть достаточной, но отсутствие в тканях, где происходят биологические реакции, приводит к патологии. Наряду с полиморфизмом гена рецептора витамина D исследователи отмечали снижение функции легких и других биомаркеров. В частности, концентрация ИЛ-10 у детей с БА и генотипом TC для Taq I была ниже, но с генотипом TT для Apa I выше. Число лейкоцитов было выше при генотипах TC и CC для Taq I, но ниже при генотипе TT для Apa I. Из сказанного можно сделать вывод о неоднозначном множественном влиянии полиморфизма рецептора витамина D. Витамин D, VDR и ретиноидный X-рецептор (RXR) образуют гетеродимерную структуру, которая присоединяет витамин к зависимым от него элементам, создавая регулируемую петлю по принципу обратной связи. Fok I ОНП изменяет кодон в VDR, существенно влияя на экспрессию VDR. Apa I и Taq I ОНП определяют транскрипцию гена и стабильность иРНК [15]. Apa I и Fok I вовлечены в регуляцию экспрессии гена. Более того, Fok I ОНП взаимодействует с фактором транскрипции, участвуя в регуляции генов иммунного воспаления.

VDR – плейотропный ген. С биологической точки зрения он определяет биологическую активность витамина. Fok I располагается в области экзона и регулирует белковую структуру и транскрипционную активность. Эффект появления ОНП разнообразен и касается не только БА. Например, нарушение экспрессии белка VDR при различных ОНП приводит к циррозу печени [16].

Локализация VDR практически по всему организму, особенно плотная в эпителиальных клетках легких, В- и Т-лимфоцитах, вполне объясняет иммунологические нарушения и ремоделирование

легких. ОНП в VDR изменяют стабильность иРНК, что меняет соотношение Th1 и Th2. В частности, витамин D и VDR уменьшают синтез ИЛ-12 и ИФН-гамма. Это в свою очередь приводит к синтезу цитокинов системы Th2 (ИЛ-4 и 13), то есть возникает аллергический каскад. Taq I ОНП, гомозиготный по TT, приводит к Th1-варианту иммунного ответа, создавая спектр цитокинов аллергического типа. TT-гомозиготы формируют Th2-ответ [17].

Как уже отмечалось, поскольку БА – воспалительное заболевание, вполне оправданно применение ГКС, оказывающих противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Среди прочих механизмов, обеспечивающих такие терапевтические эффекты, выделяют повышение активности митоген-активированной киназы фосфатазы-1 и экспрессии ИЛ-10. Витамин D повышает эффективность ГКС за счет активации митоген-активированной киназы фосфатазы-1 и усиленной экспрессии ИЛ-10 [18]. Подтверждение тому – данные эксперимента, в котором добавление витамина D и дексаметазона к культуре клеток CD4+ Treg от пациента с гормон-резистентной астмой повысило синтез ИЛ-10 до уровня, свойственного стероид-чувствительным пациентам, получавшим только дексаметазон [19]. Аналогичный процесс происходит и в мононуклеарах периферической крови у детей с БА на фоне применения витамина D.

Понимание ведущей роли VDR в биологической эффективности витамина D открывает дополнительные возможности лечения БА. При этом важно понимать, что определения сывороточной концентрации витамина D и ориентирования только на эту величину может быть недостаточно.

Обратите внимание: в публикациях, касающихся ОНП рецептора, обязательно указывается национальность обследованных. В разных этнических группах возможно накопление различных ОНП. Более



того, не исключены различия даже внутри одного народа в разных регионах одной и той же страны. Это обусловлено рядом факторов, в частности местными традиция-

ми расселения, выбором брачного партнера, социально-экономическими условиями миграции населения. Обсуждение потенциальных ОНП на примере рецептора витамина D,

обуславливающих его различную биологическую эффективность, – только часть глобальной проблемы индивидуального ответа на лекарственные препараты. ✿

Литература

1. Делягин В.М., Румянцев А.Г. Бронхиальная астма у детей. Современная концепция патогенеза, пошаговая терапия и β2-агонисты. Руководство для практических врачей. М.: МАКС Пресс, 2004.
2. Holgate E. Innate and adaptive immune responses in asthma // Nat. Med. 2012. Vol. 18. № 5. P. 673–683.
3. Kerley C.P., Elnazir B., Faul J., Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 1: A review of potential mechanisms // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 32. P. 60–74.
4. Dusso A., Brown A. Vitamin D: molecular biology and gene regulation // Textbook of nephro-endocrinology / A. Singh, G. Williams, eds. 2nd Ed. 2018. P. 347–371.
5. Будчанов Ю.И., Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. № 6 (45). С. 19–21.
6. Делягин В.М., Аракчеева Е.Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Медицинский совет. 2012. № 5. С. 33–39.
7. Ali N., Nanji K. A Review on the role of vitamin D in asthma // Cureus. 2017. Vol. 9. № 5. P. e1288.
8. Keating P., Munim A., Hartmann J. Effect of vitamin D on T-helper type 9 polarized human memory cells in chronic persistent asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014. Vol. 112. № 2. P. 154–162.
9. Himes B., Koziol-White C., Johnson M. et al. Vitamin D modulates expression of the airway smooth muscle transcriptome in fatal asthma // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 7. P. e0134057.
10. Carlberg C., Seuter S., Heikkinen S. The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. № 1. P. 271–282.
11. Bullion R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications // Endocrinology: adult and pediatric / L. Jameson, L. de Groote, D. de Kretser et al., eds. 7th Ed. 2016. Chapter 59. P. 1018–1037.e7.
12. Makoui M.H., Imani D., Motallebnezhad M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: meta-analysis based on 17 case-control studies // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2020. Vol. 124. № 1. P. 57–69.
13. O'Neill V., Asani F.F., Jeffery T.J. et al. Vitamin D receptor gene expression and function in a South African population: ethnicity, vitamin D and FokI // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 6. P. e67663.
14. Hutchinson K., Kerley C., Faul J. et al. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 50. № 3. P. 108–116.
15. Zhou T.-B., Jiang Z.-P., Huang M.-F., Su N. Association of vitamin D receptor Fok1 (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease // J. Recept. Signal Transduct. Res. 2015. Vol. 35. № 1. P. 58–62.
16. Triantos C., Aggeletopoulou I., Kalafateli M. et al. Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. P. 14065.
17. Roy S., Frodsham A., Saha B. et al. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type // J. Infect. Dis. 1999. Vol. 179. № 1. P. 187–191.
18. Toloza S., Cole D., Gladman D. et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort // Lupus. 2010. Vol. 19. № 1. P. 13–19.
19. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. № 1. P. 146–155.

Vitamin D Polymorphism Receptor and Asthma

Zh.B. Dosimov, MD, PhD, Prof., A.Zh. Dosimov, PhD, N.A. Gubay, B.A. Kurmanalin

Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University

Contact person: Arystan Zh. Dosimov, delyagin-doktor@yandex.ru

In recent decades, the effect of vitamin D on the course of bronchial asthma has been intensively discussed, depending on the state of its receptor. Single nucleotide polymorphisms of the receptor gene significantly affect its activity and affect the course of asthma. The article discusses various variants of polymorphisms, their possible prevalence in different ethnic groups.

Key words: vitamin D, action on cells, bronchial asthma, genetics