



РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Азимова С.Б.

Рузманова Ф. И

Ахмедова Д.Б.

Ташкентская медицинская академия

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8042070>

ARTICLE INFO

Received: 06th June 2023

Accepted: 14th June 2023

Online: 15th June 2023

KEY WORDS

COVID-19, коронавирус,
витамин D, осложнения
заболевания, липидный
профиль, патогенез.

ABSTRACT

Целью данной работы явилось раскрыть роль роли витамина D в модулировании иммунного ответа. Также провести анализ данных о роли взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и профилем липидов в развитии тяжелых осложнений Covid-19. Так, уровень витамина D противоречит атерогенным профилям липидов крови, а добавка 25(OH)D находит отражение на уровень липидов сыворотки, так как снижает общий холестерин, триглицерид и ЛПНП холестерин, ко всему прочему повышает холестерин. ЛПВП - холестерин, какой из представлен как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные исследования свидетельствуют о потенциальном вкладе витамина D в снижение риска и тяжести течения COVID-19.

Заболевание, вызванное вирусом SARS-COV-2 оказалась катастрофической причиной для глобальных систем медицинского обслуживания, ставшей серьёзной вызывающая беспокойство ситуации для общественного здоровья по всему миру. С момента первых случаев в начале декабря 2019 г. по состоянию на 22 сентября 2022 г. было зарегистрировано 613793706 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6532674 случая смерти [1]. У большинства пожилых людей с сопутствующими заболеваниями как, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хронические обструктивные заболевания легких, с хронической почечной недостаточностью был выявлен более высокий уровень смертности [2-7]. Целью данной работы является обсудить потенциальный вклад витамина D в снижение риска и тяжести течения COVID-19.

Известно, COVID-19 характеризуется неснижаемым уровнем воспалительных маркеров, в том числе S-реактивного белка СРБ и повышенный уровень воспалительного цитокина и хемокина [11,12]. В этом



смысле различные данные продемонстрировали противовоспалительные, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства витамина D [13,14,15], в дополнение к важности витамина D для здоровья костей, а также его роли во внескелетных нарушениях. С одной стороны, витамин D поддерживает функцию легочного барьера, определяет выработку антимикробных пептидов и усиливает активность нейтрофилов, усиливая врожденный ответ [16], и смещает адаптивный иммунный ответ на более Т-хелперные клетки-2 (Th2) типа [17].

В тоже время витамин D уменьшает выработку цитокинов провоспалительного характера, таких как IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, TNF-альфа и IFN-гамма, блокируя пути NK-kB и, поэтому, продукция IL-4, IL-5 и IL-10 усиливает противовоспалительный ответ [18]. Витамин D, липид растворимая молекула на основе холестерина, синтезируется в адекватных количествах у людей, подвергающихся достаточному воздействию солнца, или, в меньших количествах, поступает с пищей. В случае дефицита потребление может быть дополнено пероральным препаратом [19]. Несмотря на его доказанные положительные эффекты, дефицит 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в настоящее время считается европейской и глобальной пандемией [6, 7]. Дефицит витамина D связан не только с собственно сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с сердечно-сосудистыми факторами риска [8, 9]. Низкий уровень витамина D может привести к дислипидемии и липидным нарушениям, то есть к повышению уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижению уровня липопротеинов высокой плотности. Известно, что уровень холестерина (HDL-C) — были определены как важные факторы риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [10, 11]. Будучи метаболически активным, витамин D выполняет множество функций в организме, таких как гомеостаз уровней кальция и фосфатов в сыворотке, метаболизм костей и регуляция иммунной системы. Неудивительно, что исследования связывают дефицит витамина D с рядом аутоиммунных заболеваний. таких как ревматоидный артрит, диабет 1 типа, системная красная волчанка и воспалительные заболевания кишечника. Более того, при оценке общей смертности населения в целом дефицит витамина D иногда рассматривается как независимый фактор риска.

Немаловажную роль играет изучение метаболизма витамина D. Холекальциферол, форма витамина D, называемая D3, синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерина при облучении ультрафиолетовыми волнами в диапазоне ультрафиолетового света В (УФ-В) [11]. 7-дегидрохолестерин является частью метаболического пути, контролирующего синтез холестерина в клетках человека. Поглощая ультрафиолетовое излучение, которое может быть ионизирующим, 7-дегидрохолестерин превращается в провитамин D3, который, в свою очередь, из-за своей молекулярной нестабильности превращается в холекальциферол. Этот процесс поглощения УФ-В происходит в клеточной мембране, и полученный в результате витамин D выбрасывается во внеклеточное пространство, связываясь с белком-носителем, называемым витамин-D-связывающим белком. Солнечный свет также действует как регулятор выработки витамина D, поскольку повышенное воздействие



солнечного света захватывается провитамином D и витамином D и превращает эти молекулы в фотоизомеры, которые не обладают никакой биологической активностью [12]. Хотя производство витамина D₃ в коже является основным источником у людей, его можно найти и получить из пищи, такой как рыбий жир или грибы, в форме эргокальциферола [13]. Синтез витамина D₃ в коже повышается пропорционально интенсивности УФ-излучения. Он также снижается пропорционально использованию солнцезащитного крема или количеству меланина, обнаруживаемого в коже, то есть в когортах, проживающих в более высоких широтах, в течение месяцев с ограниченным пребыванием на солнце или у пациентов с более темной кожей [11,14,15]. Однако холекальциферол не является биологически активным; таким образом, витамин D гидроксилируется в клетках печени с образованием 25(OH)D с последующим 1 α -гидроксированием [11]. Активная гормональная форма вырабатывается на этом последнем этапе 1 α -гидроксирования в основном в почках и в других внепочечных органах, в результате чего образуется соединение, названное 1,25(OH)₂D₃ [16,17,18].

Витамин D играет сигнальную роль в модуляции как адаптивной, так и врожденной ветвей иммунной системы. Витамин D вызывает эти изменения в форме кальцитриола, взаимодействуя с ядерными рецепторами витамина D (nVDR), экспрессированными на В- и Т-лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах и дендритных клетках (ДК). Кроме того, эти же иммунные и воспалительные клетки обладают способностью превращать кальцидиол в кальцитриол за счет активации фермента 1- α -гидроксилазы (CYP27B1), который гидроксилирует кальцидиол в его активную форму, кальцитриол [8, 9]. В макрофагах и моноцитах это усиливает хемотаксис, аутофагию и фаголизосомальное слияние иммунных клеток. В кератиноцитах и клетках эпителия, кишечника, легких и роговицы это усиливает функцию физического барьера. В совокупности эти антимикробные эффекты повышают защиту организма от микробов [8, 11].

Витамин D также оказывает влияние на адаптивную иммунную систему, включая переключение между клеточно-опосредованным (Th1) и гуморальным (Th2) иммунитетом, IFN- γ , IL-6, IL-8, TNF- α и IL-9. Напротив, витамин D активирует выработку противовоспалительных цитокинов типа 2, таких как IL-4, IL-5 и IL-10. Эта регуляция цитокинов в основном опосредована блокировкой активации p65 NF- κ B через активацию NF- κ B. Ингибирующий белок - κ B I κ B α . Кроме того, кальцитриол активирует Th2-клетки и толерогенные DC, ингибирует пролиферацию Th1-клеток и индуцирует Т-регуляторные (Treg) клетки. Все это приводит к активизации противовоспалительных цитокинов и снижению продукции воспалительных цитокинов. Более того, витамин D вызывает сдвиг поляризации макрофагов от провоспалительного фенотипа M1 к противовоспалительному фенотипу M2. Витамин D также ингибирует дифференцировку ДК посредством снижения экспрессии молекул MHC класса II, костимулирующих молекул и IL-12.9 Ингибирование дифференцировки и созревания DC предотвращает аутоиммунитет и способствует самопереносимости. Это связано с тем, что презентация антигена зрелыми ДК вызывает иммунный ответ, в то время как презентация антигена незрелыми ДК вызывает толерантность. В-клетках, продуцирующих иммуноглобулин, кальцитриол ингибирует дифференцировку,



пролиферацию В-клеток и способствует апоптозу. Это имеет клиническое значение для потенциальных аутоиммунных заболеваний, при которых основную роль играют антитела [9, 10]. Общий эффект витамина D является противовоспалительным и помогает предотвратить аутоиммунитет. В совокупности очевидно, что витамин D может регулировать, по крайней мере, некоторые иммунные реакции. ответы и что его роль в основном противовоспалительная.

Роль связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и профилем липидов в развитии тяжелых осложнений Covid-19. Дефицитные уровни витамина D коррелировали с неблагоприятными уровнями липидов в сыворотке и достаточными значениями с хорошим липидным профилем в обсервационных и интервенционных исследованиях [22]. Более поздние исследования подтверждают эти выводы [23-25]. В исследовании 2016 года, в котором изучалась когорта польских пациентов, была обнаружена обратная связь между уровнями витамина D и общим холестерином (ОХ), холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридами (ТГ) [24]. Исследование, анализирующее уровни 25(OH)D и различных фракций липидов более 20 000, показало статистически значимую корреляцию между дефицитом витамина D и атерогенным липидным профилем пациентов [25]. Более того, недавно были опубликованы мета-анализы, оценивающие уровни витамина D и добавки витамина D и их корреляцию с профилем липидов [26-89]. Аналогичным образом, в метаанализе семи РКИ совместного приема витамина D и кальция у пациентов с избыточной массой тела и ожирением авторы обнаружили, что менее 8 недель приема добавок приводили к статистически значимому снижению уровня ТГ, ОХ и холестерина ЛПНП и повышение уровня HDL-C [28]. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) - инфекционное заболевание дыхательной системы, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Хотя первичные клинические симптомы связаны с респираторными заболеваниями, многие исследования показывают высокую распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19. роль в регуляции синтеза холестерина. Дефай и др. обнаружили, что гидроксирование витамина D ингибирует активность ГМГ-КоА-редуктазы при стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином. Экспериментальные исследования на нескольких клетках показали, что терапия холекальциферолом (витамином D3) и его метаболитами 25(OH)D, 1,25(OH)2D и 24,25-дигидроксихолекальциферолом ингибирует синтез холестерина за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. активность. Дефицит витамина D может привести к аномальному липидному профилю с повышенной периферической резистентностью к инсулину и способствовать развитию метаболического синдрома. Уровни 1,25(OH)2D в сыворотке обратно коррелировали с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридами. Исследования показывают, что терапия статинами может повышать уровень витамина D, что является нелипидным плейотропным эффектом статинов. Ожирение является фактором риска клинической тяжести инфекции COVID-19. В когортном исследовании 383 пациентов с COVID-19 у пациентов с ИМТ > 28 кг/м² риск развития клинически тяжелой пневмонии был на 142 % выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ. увеличение количества макрофагов, способствующих повышению уровня таких



цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1. Это усиление воспаления связано с повышенной смертностью [18] Витамин D активен в клетках адипоцитов и взаимодействует с мембранными рецепторами фосфатазы и корегуляторными ядерными белками, участвуя в экспрессии генов и передаче сигналов клетками. Основываясь на исследованиях *in vivo*, витамин D снижает уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов у мышей, которым вводили липополисахариды, и у мышей с ожирением. Противовоспалительное действие витамина D опосредовано ингибированием сигнальных путей NF- κ B и MAPK и снижением экспрессии toll-подобного рецептора (TLR) [19]. Кроме того, липопротеин (a) представляет собой все еще в значительной степени неизвестную молекулу, подобную холестерину ЛПНП. Однако это наиболее частый наследственный фактор риска сердечного приступа, инсульта и кальциноза аортального клапана. Липопротеин(a), также известный как Лп(a), передается по наследству в 20–30% протестированных популяций, что позволяет предположить, что он повышен у более чем 1,5 млрд человек во всем мире. С. Цимикас, доктор медицинских наук из Калифорнийского университета в Сан-Диего и известный исследователь Лп(a), указывает, что медиатор воспаления, ИЛ-6, увеличивается в цитокиновом шторме, который может развиваться во время инфекции COVID-19. ИЛ-6 также может повышать уровень Лп(a), повышая вероятность того, что повышенный и повышающийся уровень Лп(a) может привести к сердечно-сосудистым осложнениям и ухудшению прогноза [20].

Также с дефицитом витамина D связана повышенная воспалительная реакция в присутствии SARS-CoV-2. Было обнаружено, что маркеры воспаления, такие как ИЛ-6, TNF α и ферритин, выше у пациентов с COVID-19 с уровнем 25(OH)D в сыворотке менее 20 нг/мл, чем у пациентов с COVID-19 и уровнем в сыворотке 25 нг/мл. (OH)D выше 20 нг/мл.58 В другом исследовании сообщалось, что у лиц, не переживших COVID-19, были более высокие уровни высокочувствительного C-реактивного белка, ферритина, ИЛ-6, D-димера, фибриногена и прокальцитонина вместе с более низким уровнем 25(OH)D по сравнению с выжившими, поступившими в то же учреждение. Это неудивительно, если учесть, что более серьезные осложнения COVID-19, по-видимому, связаны с повышенным иммунным ответом, по крайней мере частично опосредованным повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и TNF. Иммуномодулирующие свойства витамина D могут оказаться полезными в этих обстоятельствах, поскольку есть сообщения о том, что витамин D может подавлять все эти цитокины. Более того, связывание SARS-CoV-2 с ACE2 является еще одним предполагаемым пусковым механизмом воспаления, связанного с острым повреждением легких. Наконец, роль дефицита или приема витамина D в развитии инфаркта миокарда или инсульта была оценена в последние годы и привлекла внимание к новым важным данным [29-31]. В обсервационном исследовании с участием примерно 340 пациентов было обнаружено, что лица с более низким уровнем витамина D несколько чаще страдают коронарным атеросклерозом по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии, в то время как медиана уровней этих пациентов была ниже значений, определяемых как недостаточные. соответственно 20 нг/мл [32]. В обсервационном исследовании,



оценивавшем дефицит витамина D у 637 пациентов, которым проводилась катетеризация коронарных артерий, была выявлена корреляция между повышением уровня витамина D и уменьшением числа значительных поражений коронарных артерий [34]. В другом небольшом обсервационном ретроспективном исследовании оценивались уровни витамина D у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с острым коронарным синдромом (ОКС), и было обнаружено, что более низкие уровни витамина D положительно коррелируют с наличием ОКС и обратно пропорционально уровням высокочувствительного кардиального тропонина [32].

Заключение. Многообещающими альтернативами являются агенты, способные модулировать иммунный ответ, вызванный SARS-CoV-2. До сих пор нет прямых доказательств иммуномодулирующего действия витамина D у пациентов с COVID-19. Здесь мы полагаемся на ассоциативные исследования пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также на данные, полученные в результате экспериментов *in vitro* и на грызунах. Клинические испытания, в которых тестировался витамин D как часть подхода к лечению COVID-19, были проведены на небольшой группе пациентов. Кроме того, используемые дозы витамина D значительно различались между исследованиями. Таким образом, метаболизм витамина D требует дальнейшего изучения, учитывая, что уже есть предварительные доказательства его эффективности против COVID-19.

References:

1. Rasmussen-Torvik L. J. et al. Recognizing the importance of COVID-19 data wrangling //The Journal of Clinical Investigation. – 2022. – Т. 132. – №. 19.
2. Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives //High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2022. – Т. 29. – №. 2. – С. 115-123.
3. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 //Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – Т. 14. – №. 3. – С. 247-250.
4. Corrao S. et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a narrative review //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Т. 12. – С. 609470.
5. Singh D., Mathioudakis A. G., Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships //Current opinion in pulmonary medicine. – 2022. – Т. 28. – №. 2. – С. 76.
6. Yurie H. et al. The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model //PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 2. – С. e0171448.
7. Fattouch K. et al. Cardiac surgery outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-series report //The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2022. – Т. 163. – №. 3. – С. 1085-1092. e3.
8. Corrao S. et al. Does evidence exist to blunt inflammatory response by nutraceutical supplementation during covid-19 pandemic? An overview of systematic reviews of vitamin d, vitamin c, melatonin, and zinc //Nutrients. – 2021. – Т. 13. – №. 4. – С. 1261.



9. Cicero A. F. G., Fogacci F., Borghi C. Vitamin D supplementation and COVID-19 outcomes: Mounting evidence and fewer doubts //Nutrients. – 2022. – T. 14. – №. 17. – C. 3584.
10. Argano C. et al. An Overview of Systematic Reviews of the Role of Vitamin D on Inflammation in Patients with Diabetes and the Potentiality of Its Application on Diabetic Patients with COVID-19 //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23. – №. 5. – C. 2873.
11. Wu C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China //JAMA internal medicine. – 2020. – T. 180. – №. 7. – C. 934-943.
12. Herold T. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – T. 146. – №. 1. – C. 128-136. e4.
13. Mutt S. J., Hyppönen E., Saarnio J. Järvelin, M //R., Herzig K.-H. Vitamin D and adipose tissue—More than storage. Front. Physiol. – 2014. – T. 5. – C. 228.
14. Tahamtan A. et al. Anti-inflammatory microRNAs and their potential for inflammatory diseases treatment //Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1377.
15. Dhawan M., Priyanka, Choudhary O. P. Immunomodulatory and therapeutic implications of vitamin D in the management of COVID-19 //Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2022. – T. 18. – №. 1. – C. 2025734.
16. Greiller C. L., Martineau A. R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. Nutrients 2015; 7: 4240–70.
17. Venter J. C. et al. The sequence of the human genome //science. – 2001. – T. 291. – №. 5507. – C. 1304-1351.
18. Bui L. et al. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review //SAGE Open Medicine. – 2021. – T. 9. – C. 20503121211014073.
19. Surdu A. M. et al. Vitamin D and its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis //Biomedicines. – 2021. – T. 9. – №. 2. – C. 172.
20. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S. M. Vitamin D supplementation.
21. Kashkooli S. et al. Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials //Obesity Medicine. – 2019. – T. 15. – C. 100124.
22. Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: what does the best available evidence show? //Atherosclerosis. – 2014. – T. 235. – №. 1. – C. 130-139.
23. Dziedzic E. A., Przychodzeń S., Dąbrowski M. The effects of vitamin D on severity of coronary artery atherosclerosis and lipid profile of cardiac patients //Archives of medical science. – 2016. – T. 12. – №. 6. – C. 1199-1206.
24. Lupton J. R. et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study //Journal of clinical lipidology. – 2016. – T. 10. – №. 1. – C. 72-81. e1.
25. Wang Y. et al. The associations of serum lipids with vitamin D status //PloS one. – 2016. – T. 11. – №. 10. – C. e0165157.



26. Manousopoulou A. et al. Vitamin D and cardiovascular risk among adults with obesity: a systematic review and meta-analysis //European journal of clinical investigation. – 2015. – T. 45. – №. 10. – C. 1113-1126.
27. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S. M. Vitamin D supplementation.
28. Kashkooli S. et al. Effect of calcium and vitamin D co-supplementation on lipid profile of overweight/obese subjects: A systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials //Obesity Medicine. – 2019. – T. 15. – C. 100124.
29. Kheiri B. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review //Clinical hypertension. – 2018. – T. 24. – №. 1. – C. 1-9.
30. Muscogiuri G. et al. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke //International journal of cardiology. – 2017. – T. 230. – C. 577-584.
31. Milazzo V. et al. Vitamin D and acute myocardial infarction //World journal of cardiology. – 2017. – T. 9. – №. 1. – C. 14.
32. Lee A. Y. et al. Relationship between coronary atherosclerosis in coronary computed tomography angiography and serum vitamin D level //Osteoporosis and sarcopenia. – 2017. – T. 3. – №. 3. – C. 155-158.