

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ЛИГАНД-АССОЦИИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ЕЁ ЭФФЕКТОВ В МОРФОГЕНЕЗЕ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аблякимов Э.Т.,
Кривенцов М.А.

Медицинский институт
имени С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
(295000, г. Симферополь, б-р Ленина, 5-7,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Аблякимов Эльмар Тофикович,
e-mail: ablyakimov1995@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Согласно последним данным, витамин D относят к веществам с гормональной активностью, который, помимо классических, имеет «неклассические» эффекты, обусловленные наличием сложной взаимосвязи между витамином D и эффекторными клетками иммунной системы. Данная взаимосвязь обусловлена экспрессией рецептора витамина D (VDR, vitamin D receptor) на иммунных клетках, который кодируется соответствующим геном VDR. Рецептор витамина D специфически связывает активную форму витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). В результате образуется сложный комплекс D_3 -VDR, который опосредует эффекты витамина D путём образования внутриклеточных сигнальных путей, трансформирующих активность определённых таргетных генов. При этом до конца не ясно, каким образом витамин D реализует свои эффекты на клеточном и рецепторном уровнях. По данным литературы, исследования последних десятилетий выявили значимую роль витамина D и рецепторов иммунных контрольных точек (PD-1 (programmed cell death), PD-L (PD ligand), CTLA (cytotoxic T lymphocyte associated protein)) в аутоиммунных заболеваниях. В этом обзоре излагаются возможные механизмы взаимосвязи данных путей. Более глубокое понимание межклеточных взаимосвязей опосредованных лиганд-ассоциированной активацией рецепторов витамина D, комплекса D_3 -VDR и рецепторов иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L, CTLA) в воспалении может стать основой для разработки новых стратегий диагностики, прогноза и лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, VDR, иммунная гранулема, белки иммунных контрольных точек PD-1, PD-L, CTLA

Статья поступила: 26.06.2023

Статья принята: 24.05.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

Для цитирования: Аблякимов Э.Т., Кривенцов М.А. Лиганд-ассоциированная активация рецепторов витамина D и потенциальные точки приложения её эффектов в морфогенезе иммунного воспаления: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 79-89. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.7

LIGAND-ASSOCIATED ACTIVATION OF VITAMIN D RECEPTORS AND POTENTIAL POINTS OF APPLICATION OF ITS EFFECTS IN THE MORPHOGENESIS OF IMMUNE INFLAMMATION: LITERATURE REVIEW

**Ablyakimov E.T.,
Kriventsov M.A.**

Medical Institute
named after S.I. Georgievsky,
V.I. Vernadsky Crimean Federal University
(Lenina Blvd. 5-7, Simferopol 295000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elmar T. Ablyakimov,
e-mail: ablyakimov1995@bk.ru

ABSTRACT

According to recent data, vitamin D is classified as a substance with hormonal activity, which, in addition to classical, has "non-classical" effects caused by the complex relationship between vitamin D and effector cells of the immune system. This relationship is based on the expression of the vitamin D receptor (VDR) on immune cells, which is encoded by the corresponding VDR gene. Vitamin D receptor specifically binds the active form of vitamin D (1,25(OH)₂D₃). As a result, a D₃-VDR complex is formed, which mediates the effects of vitamin D through the formation of intracellular signaling pathways that transform the activity of certain target genes. However, it is not entirely clear how vitamin D realizes its effects at the cellular and receptor levels. According to the literature, studies of recent decades have revealed a significant role of vitamin D and immune checkpoint receptors (PD-1 (programmed cell death), PD-L (PD ligand), CTLA (cytotoxic T lymphocyte associated protein)) in autoimmune diseases. This review outlines possible mechanisms for the interconnection of these pathways. A deeper understanding of the intercellular interactions mediated by ligand-associated activation of vitamin D receptors, D₃-VDR complex and immune checkpoint receptors (PD-1, PD-L, CTLA) in inflammation may become the basis for the development of new strategies for the diagnosis, prognosis and treatment of various diseases.

Key words: vitamin D, VDR, immune granuloma, immune checkpoint proteins PD-1, PD-L, CTLA

Received: 26.06.2023
Accepted: 24.05.2024
Published: 15.07.2024

For citation: Ablyakimov E.T., Kriventsov M.A. Ligand-associated activation of vitamin D receptors and potential points of application of its effects in the morphogenesis of immune inflammation: Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 79-89. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.7

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени роль витамина D рассматривалась лишь с позиций его влияния на обмен кальция и фосфора в организме. Однако в течение последних 15 лет были выявлены новые эффекты витамина D, такие как нейрорегенераторный, нейростероидный и иммуномодуляторный [1]. Тем не менее, роль витамина D (VD, vitamin D), одного из важнейших витаминов организма, остаётся недостаточно изученной вследствие плейотропности его эффектов. Современные данные указывают на наличие тесной взаимосвязи между витамином D₃ (кальцитриолом) и иммунными клетками [2], а также аутоиммунными заболеваниями [3, 4], что позволяет рассматривать его в качестве важного регуляторного звена сложной системы межклеточных взаимодействий. С другой стороны, исследования последних десятилетий также выявили значимую взаимосвязь белков иммунных контрольных точек (ИКТ) с иммунными клетками [5, 6], которая проявляется в тонкой регуляции баланса между толерантностью и иммунопатологией. Не исключено, что данные звенья иммунной регуляции взаимосвязаны. Вместе с тем ввиду ограниченной информации, что подтверждает актуальность данной проблемы, в данном литературном обзоре представлены ключевые сведения, касающиеся современных представлений о структурно-функциональной организации гена и рецептора VD (VDR, vitamin D receptor), «неклассических» эффектах VD в морфогенезе иммунного воспаления, потенциальных взаимосвязей комплекса D₃-VDR с рецепторами иммунных контрольных точек и возможных точек приложения данной взаимосвязи в рамках гранулематозного воспаления.

1. Современные представления о структурно-функциональной организации гена и рецептора витамина D

В литературе достаточно широко представлены данные о роли VD, гена *VDR* и рецептора VDR в развитии разнообразных патологических процессов и заболеваний. В некоторой степени это связано с тем, что, согласно современным научным знаниям, VD имеет инкреторную функциональную активность, подобно гормону [7], который присоединяется и взаимодействует со своими специфическими рецепторами (VDR) на разнообразных клетках, оказывая таким образом многочисленные эффекты на различные системы организма.

Ген *VDR* или *NR111* (nuclear receptor subfamily 1 group 1 member 1) кодируется относительно большим геном (> 100 kb) и локализуется на субметацентрической 12-й хромосоме, её длинном плече (12q12-q14). Ген *NR111* имеет около 60 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 14 экзонов и промежуточных интронов. В гене *VDR* можно выделить две области – кодирующую и некодирующую. Некодирующая область гена *VDR* включает в себя 6 из 14 экзонов: 1A, 1B, 1C, 1D, 1E и 1F. Оставшиеся 8 экзонов входят в кодирующую область гена *VDR*, в которых закодирована информация о первичной структуре белка гена *VDR*, состоящего из 4 функциональных доменов [8].

Ген *NR111* реализует свои эффекты с помощью геномного (ядерного) и внегеномного механизма.

Геномный путь, ведущий к изменениям в генной транскрипции, занимает от нескольких часов до нескольких дней [9]. Ген *VDR* кодирует ядерный (нуклеарный) VDR, который вместе с рецепторами ретиноевой кислоты (RAR, retinoic acid receptor), ретиноида X (RXR, retinoid X receptor) и рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor), входят во вторую группу семейства ядерных рецепторов (NR, nuclear receptors) [10]. В первую группу относят рецепторы эстрогена, андрогена, прогестерона и минералокортикоидов [11]. Вторая группа рецепторов может образовывать гетеродимеры друг с другом (например, VDR-RXR), а также функционировать и оказывать эффекты посредством взаимодействия с определёнными лигандами [10, 11].

За исключением классических таргетных клеток (энтероцитов, паратироцитов и нефроцитов), которые напрямую связаны с поддержанием гомеостаза кальция, ген *VDR* также экспрессируется в клетках иммунной системы (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты) [12]. Кроме того, экспрессия гена *VDR* была обнаружена в нейронах головного мозга, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, клетках молочной железы, предстательной железы, кожи и других органов [13].

Внегеномный путь и его эффекты, согласно последним обновлённым данным, опосредуются синтезом вторичных мессенджеров (циклический аденозинмонофосфат, инозитолтрифосфат и др.), которые ассоциированы со стероидным рецептором MARRS (membrane-associated rapid response steroid), что способствует более быстрому ответу – от нескольких секунд до нескольких минут [14], – в отличие от геномного пути. Таким образом, внегеномные эффекты VD реализуются гораздо быстрее, чем геномные.

При попадании в клетку VD₃ связывается с VDR. VDR состоит из 427 аминокислот и имеет 4 основных функциональных домена:

- 1) высоковариабельный N-концевой A/B домен отвечает за трансактивируемые функции VDR, индуцируемые лигандами, но его структурные элементы плохо определены;
- 2) DNA-binding domain (DBD) – центральный ДНК-связывающий домен;
- 3) ligand-binding domain (LBD) – лиганд-связывающий домен на C-конце;
- 4) гибкая область, соединяющая DBD и LBD, называется шарнирным доменом.

После связывания с VD₃ с VDR образуется активный комплекс D₃-VDR, который транспортируется через ядерную мембрану непосредственно в ядро клетки [15].

Далее формируется ещё более сложный комплекс в результате связывания комплекса D₃-VDR с одним из трёх ретиноид X-рецепторов (RXR α , RXR β , RXR γ). Впоследствии данный комплекс D₃-VDR-RXR связывается с VDRE (vitamin D response elements) на поверхности ДНК генов-мишеней. VDRE представляют собой множествен-

ные участки генома, работа которых находится под контролем D_3 . После связывания D_3 -VDR-RXR с VDRE происходит активация или, наоборот, угнетение соответствующих генов-мишеней [16]. Таким образом, можно сделать важный вывод, что кальцитриол опосредует свои эффекты через лиганд-ассоциированную активацию рецепторов к витамину D_3 (комплекс D_3 -VDR).

В основном VDR концентрируется в ядре, цитозоле и на цитоплазматической мембране. VDR специфически связывает активную форму VD ($1,25(OH)_2D_3$) и опосредует его действия. Таким образом, эффекты VD непосредственно обусловлены сложным взаимодействием со своим рецептором VDR. Данный комплекс D_3 -VDR нельзя рассматривать отдельно, поскольку он функционирует как единый механизм. Отсутствие, дефицит или дефект структуры любого из компонентов комплекса (D_3 или VDR) нарушает функционирование его компонентов и реализацию его эффектов – как геномных, так и внегеномных. Ярким примером нарушения функционирования комплекса D_3 -VDR является дефицит VD у взрослых, как правило, ассоциированный с развитием остеопороза и остеомалации, а также наследственные мутации гена *VDR*, которые приводят к развитию витамин-D-резистентного рахита у детей, характеризующегося мышечной слабостью, отставанием в росте, деформацией костей и вторичным гиперпаратиреозом.

В настоящее время известно, что лиганд-ассоциированная активация рецепторов к VD имеет многочисленные эффекты, поскольку рецепторы VDR экспрессируются во многих тканях организма [17]. Повсеместное распространение VDR отражает его плеiotропную биологическую активность [18]. В ядрах таргетных клеток функционирует активный ядерный комплекс D_3 -VDR, который контролирует транскрипцию около 3 % всего генома человека. Кроме того, в цитоплазматических мембранах клеток комплекс D_3 -VDR работает как модулятор экспрессии генов и координатор ряда важнейших биохимических процессов [19].

Описано множество генов, экспрессия которых регулируется лиганд-ассоциированной активацией VDR: например, активация генов *DEFB4A* и *CAMP*, кодирующих кателицидин и дефензин- $\beta 2$ [20], а также угнетение активности гена *IL-2* в активированных Т-лимфоцитах [21]. Перечисленные гены расположены «вдали» от 12-й хромосомы, кодирующей VDR, но, тем не менее, находятся под контролем витамина D. Не исключено что гены, кодирующие белки ИКТ, также находятся под влиянием витамина D. Кроме того, комплекс D_3 -VDR-RXR подавляет экспрессию гена и синтез интерферона γ (IFN- γ), являющегося ключевым цитокином Th1-лимфоцитов у человека, с помощью конкурентного ингибирования фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [22]. Таким образом, повышая или снижая уровень экспрессии различных генов, комплекс D_3 -VDR-RXR реализует «классические» и «неклассические» эффекты VD.

В настоящее время биологические эффекты VD можно разделить на «классические» (кальцитропные, регулирующие фосфорно-кальциевый метаболизм) и «неклас-

ические» (регуляция метаболизма и клеточного цикла, противовоспалительный, антибактериальный, противоопухолевый, антигипертензивный эффекты). Более того, VD непосредственно вовлечён в регуляцию функционирования элементов иммунной системы.

2. «Неклассические» эффекты витамина D в морфогенезе иммунного воспаления

Морфогенез иммунного воспаления подразумевает усиление или ослабление иммунного ответа при воспалении (в т. ч. гранулематозном воспалении) в результате изменения рецепторного и цитокинового профиля, клеточных субпопуляций, в том числе в условиях лиганд-ассоциированной активации рецепторов витамина D.

Дефицит витамина D, согласно последним данным мировой литературы, стал новой пандемией XXI века, который особенно выражен в северных широтах, что обусловлено дефицитом ультрафиолетового (УФ) облучения у жителей мегаполисов. Кроме того, витамин D патогенетически связан с прогрессирующим ростом распространённости различных заболеваний, в том числе и аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, бронхиальная астма, атопический дерматит, гнездная алопеция, системная красная волчанка (СКВ), псориаз и др. [23]. И это далеко не полный список всех заболеваний, которые связаны с дефицитом VD. В частности, в северных широтах распространённость рассеянного склероза и ревматоидного артрита обратно пропорциональна уровню УФ-облучения, что косвенно может свидетельствовать об участии VD в манифестации и патогенезе данных заболеваний [24]. Более того, согласно данным В. Terrier и соавт., добавки витамина D статистически значимо увеличивали количество Тreg-лимфоцитов и уменьшали количество Th1- и Th17-клеток [25]. Тем не менее, до конца не ясен механизм взаимосвязи дефицита VD и аутоиммунных процессов, лежащих в основе вышеперечисленных заболеваний.

Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что VD угнетает приобретённый иммунитет, но стимулирует врождённый. Первыми доказательствами того, что VD является значимым стимулятором врождённого иммунитета, могут быть данные о терапии туберкулёза рыбьим жиром [26], а также синтез антимикробных пептидов, таких как дефензин- $\beta 2$ и кателицидин [27]. Кроме того, транскрипция дефензина- $\beta 2$ непосредственно активируется геномным комплексом D_3 -VDR-RXR [27, 28]. Например, экспрессия гена кателицидина усиливается после распознавания патогенов TLR (toll-like receptors) в результате взаимодействия зрелых моноцитов с *Mycobacterium tuberculosis*, способствуя таким образом повышению синтеза и секреции 1 α -гидроксилазы и VDR [29]. Эти работы более детально объясняют механизмы, с помощью которых VD потенцирует противомикробное действие моноцитов и макрофагов, являющихся ключевыми эффекторными клетками в борьбе против таких патогенов, как *Mycobacterium tuberculosis*.

Уровень экспрессии VDR динамично изменяется в процессе формирования и созревания различных эффекторных клеток иммунной системы. С одной стороны,

наивные Т-лимфоциты характеризуются относительно низким уровнем экспрессии VDR, в то время как зрелые формы Т-лимфоцитов отличаются высоким уровнем экспрессии VDR [30]. С другой стороны, моноциты в процессе дифференцировки в макрофаги и дендритные клетки (ДК) показывают, наоборот, уменьшение уровня экспрессии VDR [31]. Таким образом, уровень экспрессии VDR, а соответственно, и восприимчивость эффекторных клеток иммунной системы к VD проявляются по-разному в зависимости от степени зрелости клеток, что, возможно, играет ключевую роль в сложной системе регуляции иммунного ответа, а также его специфичности, реактивности и пластичности.

Особенности влияния комплекса D₃-VDR на клетки врождённого иммунитета: макрофаги и дендритные клетки

Моноциты крови в процессе дифференцировки трансформируются в макрофаги, которые являются главными клетками иммунной системы человека, посредством которых происходит взаимодействие и координация врождённого и приобретённого иммунитета. Зрелые макрофаги способны активировать иммунный ответ путём хемотаксиса, фагоцитоза и представления антигена Т-хелперам (Th). В частности макрофаги, в отличие от моноцитов, могут подвергаться так называемой поляризации, т. е. дифференцироваться на два фенотипа (M1 или M2) в зависимости от индуцирующих факторов и цитокинов. Например, макрофаги с фенотипом M1 уничтожают бактерии, вирусы и опухолевые клетки, формируются под непосредственным воздействием липополисахаридов, фактора некроза опухоли α (TNF-α, tumor necrosis factor α), IFN-γ, в то время как макрофаги с фенотипом M2 уничтожают внеклеточные патогены и формируются при стимуляции интерлейкина (IL) 4 и IL-13. Иммуногенные макрофаги с фенотипом M1 активируют Th1-иммунный ответ в результате синтеза определённого спектра цитокинов, тогда как толерогенный фенотип M2 макрофагов смещает баланс Th-клеток в сторону Th2 [32]. Кроме того, макрофаги экспрессируют VDR, что делает их восприимчивыми к VD [33].

Комплекс D₃-VDR оказывает в основном подавляющие эффекты на моноциты путём уменьшения экспрессии молекул MHC II (major histocompatibility complex), TLR2 и TLR4, что приводит к анергии дальнейших ответов. Более того, лиганд-ассоциированная активация VDR снижает уровень экспрессии CD40, CD80, CD86, которые способствуют ко-активации и стимуляции иммунного ответа, а также подавляет синтез IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α и IFN-γ. Среди активирующих эффектов комплекса D₃-VDR наблюдается усиление синтеза противовоспалительных цитокинов: IL-10, IL-4 и IL-5 [34].

Из вышеперечисленного следует, что комплекс D₃-VDR ингибирует иммуногенный, провоспалительный ответы макрофагов с фенотипом M1, способствуя снижению их активности. С другой стороны, комплекс D₃-VDR поляризует макрофаги в направлении толерогенного фенотипа M2.

Вместе с тем другие исследования опровергают теорию о том, что комплекс D₃-VDR подавляет макрофа-

ги с фенотипом M1. Так, например, согласно данным N. Wafa и соавт., воздействие комплекса D₃-VDR в присутствии *Pseudomonas aeruginosa* стимулировало синтез IL-1β, что повышало соотношение M1/M2 [35].

Клетки-предшественники из красного костного мозга вначале дифференцируются в незрелые ДК, которые в процессе миграции и фагоцитоза различных патогенов трансформируются в зрелые ДК. В процессе фагоцитоза из различных микроорганизмов образуются антигенные детерминанты (эпитопы), которые связываются с MHC II класса в щели Бьоркмана и экспрессируются на поверхность клетки. В то же время ДК экспрессируют CD40, CD80 и CD86 (костимуляторные белки) и приобретают способность мигрировать в регионарные лимфатические узлы, где презентуют Th0-клеткам готовый комплекс MHC-II, связанного с эпитопом [36]. При воздействии комплекса D₃-VDR на незрелые ДК развиваются эффекты, аналогичные макрофагальным. С одной стороны, угнетается уровень экспрессии костимуляторных белков и MHC II класса, что способствует уменьшению синтеза и секреции IL-12, подавлению презентации антигена на поверхности ДК, а с другой – усиливается синтез IL-10 [37].

Активность Th1- и Th17-лимфоцитов, принимающих ключевое участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний, резко падала в результате уменьшения синтеза IL-12, IL-23 дендритными клетками после лиганд-ассоциированной активации VDR [38]. Более того, комплекс D₃-VDR тормозит дифференцировку моноцитов в ДК и их последующее созревание [34]. Такая закономерность может объяснить причину увеличения количества толерогенных ДК, так как они в некоторой степени состоят из незрелых клеток [39].

Особенности влияния комплекса D₃-VDR на компоненты приобретённого (адаптивного) иммунитета (Т- и В-лимфоциты)

Предшественником Т-лимфоцитов, как и всех форменных элементов крови, является полипотентная стволовая гемопоэтическая клетка, маркером которой является CD34. Из красного костного мозга ранние пре-Т-лимфоциты мигрируют в вилочковую железу, где происходит антиген-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов и процесс т. н. «позитивной» и «негативной» селекции [40].

После селекции и выхода из тимуса Т-лимфоциты, подобно макрофагам, подвергаются поляризации. Согласно данным литературы, Th0-лимфоциты могут дифференцироваться в одном из четырёх направлений:

1) в Th1-лимфоциты, которые способны уничтожать чужеродные патогены, вирус-заражённые и онко-трансформированные клетки, а также могут вызывать аутоиммунные заболевания и реакции гиперчувствительности замедленного типа IV, синтезируют IL-2, IL-12, IL-15, IFN-γ и TNF-α и активируют таким образом клеточный иммунитет;

2) в Th2-лимфоциты, которые синтезируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, и участвуют в гуморальном иммунитете;

3) в Th17-лимфоциты, которые синтезируют главным образом IL-17. Эти клетки защищают от патогенов

путём синтеза IL-8 и мобилизации таким образом в очаг воспаления нейтрофилов. Кроме того, Th17-лимфоциты повреждают собственные клетки и ткани при различных аутоиммунных заболеваниях [41]. С одной стороны, как было показано выше, VDR-опосредованная активация ингибирует Th17-лимфоциты и, соответственно, повреждения тканей при иммунном воспалении, что затрудняет лечение ингибиторами иммунных контрольных точек; с другой стороны, VD усиливает экспрессию PD-L1 как на эпителиальных, так и на иммунных клетках, что находит отражение в их содружественном эффекте;

4) в Treg-лимфоциты (Т-супрессоры), для которых специфичен CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-фенотип. Treg-клетки синтезируют IL-10, TGF- β и являются функциональными антагонистами Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов [42]. Главная функция Treg-клеток – предупреждение аутоиммунных реакций [43]. Более того, Treg-лимфоциты экспрессируют CTLA-4 [44] и PD-1 [45].

Кроме того, выделяют ещё одну разновидность субпопуляции Т-хелперов – т. н. Th3-лимфоциты с иммунорегуляторными и иммуносупрессивными функциями, которые индуцируются введением чужеродного орального антигена. TGF- β является основным противовоспалительным цитокином данных клеток. Th3-клетки были описаны как CD4⁺FOXP3⁻-регуляторные Т-клетки, т. е., в отличие от хорошо охарактеризованных Treg-клеток, Th3-лимфоциты не экспрессируют фактор транскрипции FOXP3 [46]. До сих пор не ясно, каким образом, комплекс D₃-VDR действует на Th3-лимфоциты.

Как указывалось выше, комплекс D₃-VDR ингибирует синтез IL-12 макрофагами и ДК. В результате Th0-лимфоциты дифференцируются не в Th1-, а в Th2-лимфоциты [47]. Обработка Т-лимфоцитов VD способствует подавлению синтеза и секреции провоспалительных цитокинов Th1-лимфоцитами (IL-2, IFN- γ , TNF- α) [48], а также инициирует секрецию противовоспалительных цитокинов Th2-лимфоцитами (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) [47]. Более того, пролиферация и хоуминг CD4⁺ Т-клеток в лимфатические узлы заметно снижается в результате подавления синтеза лигандов Е-селектина в эндотелиоцитах после лиганд-ассоциированной активации VDR [49].

Показано, что более высокие уровни VD могут вызывать множество различных противовоспалительных функций, включая увеличение количества Treg-лимфоцитов. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что другие небольшие молекулы, включая ретинол, ниацин и жирные кислоты с короткой цепью, могут потенцировать функции Treg-лимфоцитов. Однако взаимосвязь между терапией VD и изменениями количества или функции Treg у пациентов или здоровых добровольцев чётко не определена [50].

В-лимфоциты аналогично Т-лимфоцитам восприимчивы к действию VD. С одной стороны, у пациентов с СКВ VD напрямую ингибировал дифференцировку и пролиферацию В-лимфоцитов [51]. Однако с другой стороны, лиганд-ассоциированная активация VDR оказывала не прямое влияние на В-лимфоциты, подавляя их пролиферацию и дифференцировку, а только косвенное, путём ингибирования активных Т-лимфоцитов. В ито-

ге либо функциональная активность В-лимфоцитов падала, что проявлялось уменьшением синтеза IgM и IgE, либо В-клетки вовсе погибали в результате апоптоза [52].

Подводя итоги, можно прийти к выводу, что ключевые клетки иммунной системы, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, восприимчивы к лиганд-ассоциированной активации VDR, что отражается в динамике синтеза цитокинов и видоизменения их рецепторов в результате взаимодействия комплекса D₃-VDR с соответствующими целевыми генами. Кроме того, активный комплекс D₃-VDR способствует уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17 и др.) в результате угнетения их биосинтеза и, наоборот, повышению концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13). Данная цитокиновая перестройка является зеркальным отражением воздействия активного генетического комплекса D₃-VDR на поляризацию наивных Th0-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки и наивных Th0-лимфоцитов в Th2- и Treg-лимфоциты. Упомянутые выше эффекты лиганд-ассоциированной активации VDR могут способствовать уменьшению частоты развития различных иммунных и аутоиммунных реакций, прежде всего Th1-зависимых, а также благоприятствовать облегчению клинических симптомов пациента. В действительности же иммунокомплексное воздействие лиганд-ассоциированной активации VDR на иммунную систему, несомненно, является более глубоким и многогранным, и его ещё предстоит исследовать.

3. Потенциальная взаимосвязь комплекса D₃-VDR с рецепторами иммунных контрольных точек

Семейство иммунных контрольных точек является одним из ключевых элементов регуляторного звена иммунного ответа. Согласно данным литературы, семейство ИКТ состоит из нескольких основных белков. Это прежде всего рецептор запрограммированной клеточной гибели PD-1 и лиганд запрограммированной клеточной гибели PD-L, а также цитотоксический протеин CTLA4. С одной стороны, данные рецепторы ИКТ восприимчивы к воздействию разнообразных вирусов, а также неопластических клеток, что в конечном счёте приводит к подавлению противовирусного и противоопухолевого иммунитета соответственно [53]. С другой стороны, ингибиторы ИКТ в виде различных лекарственных препаратов открывают новые перспективы не только в иммунотерапии опухолевых процессов, трансплантационного иммунитета, аллергии, но и контроля аутоиммунных процессов.

Т-лимфоцит активируется в результате одновременного воздействия двух ключевых сигналов. Прежде всего это связывание и взаимодействие белков, экспрессируемых на поверхности эффекторных клеток, а именно Т-клеточного рецептора (TCR, T cell receptor) лимфоцита с МСН антиген-представляющих клеток (АПК) соответственно, что необходимо для специфичности иммунного ответа. В это же время аналогичным образом происходит взаимодействие белка CD28, экспрессируемого на поверхности Т-лимфоцита, с CD80 (B7-1) или CD86

(B7-2) на поверхности АПК, в результате которого образуется вторичный костимулирующий сигнал, обеспечивающий поддержание первичного сигнала. Тем не менее, отсутствие вторичного сигнала способствует развитию анергии или апоптоза Т-лимфоцита [54].

Белки ИКТ наряду с другими рецепторами и цитокинами обеспечивают тонкий механизм регуляции цитотоксических лимфоцитов во время их активации при взаимодействии TCR с пептидом, ассоциированным с МНС I класса. В то же время в результате взаимодействия PD-L на поверхности клетки-мишени с PD-1 на поверхности Т-клеток происходит два важных события. Во-первых, «отключение» или вовсе гибель Т-лимфоцита, а во-вторых, выживание и сохранение клетки-мишени. Данный «спасательный» механизм имеет также два разнонаправленных исхода. Прежде всего положительный исход связан с подавлением развития аутоиммунной агрессии, в то время как отрицательный исход используется опухолевыми клетками для защиты от противоопухолевого иммунного надзора [55].

Белок PD-1 (CD279) является одним из наиболее известных белков ИКТ, который экспрессируется на иммунокомпетентных клетках, таких как моноциты, макрофаги, ДК, натуральные киллеры, Т- и В-лимфоциты. Белок PD-1 совместно с комплементарными лигандами PD-L1 (CD274 или B7-H1) и/или PD-L2 (CD273 или B7-DC) образует семейство рецепторов B7:CD28, в составе внутриклеточного домена которых присутствуют ингибирующие тирозинсодержащие последовательности аминокислот (ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) [56]. Кроме того, активированный TCR на поверхности Т-лимфоцита потенцирует экспрессию PD-1, в то время как индукция молекулами IFN I и II типа совместно с JAK2-ассоциированными белками увеличивает экспрессию PD-L1 [57]. Таким образом, белок PD-1 и VDR экспрессируются на одних и тех же клетках, что косвенно подтверждает их взаимосвязь.

В результате связывания и взаимодействия рецептора PD-1 со своим лигандом PD-L1 и/или PD-L2 возникает внутриклеточный сигнал, который стимулирует фосфорилирование двух последовательностей – ITIM и ITSM (immune receptor tyrosine-based switch motif) – с последующей активацией двух фосфатаз: SHP-1 и SHP-2 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase) [58]. В свою очередь SHP-1 и SHP-2 подавляют фосфорилирование сигнального пути PI3K/Akt (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B), ассоциацию ZAP-70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70) и CD3ζ комплекса, что приводит к «отключению» TCR на поверхности Т-лимфоцита. С одной стороны, инактивация Т-клеток проявляется снижением их пролиферации и функциональной активности, которая проявляется в виде снижения синтеза ключевых цитокинов, таких как IL-2 и IFN-γ, с другой стороны, происходит их гибель путём апоптоза, что является следствием ингибирования факторов транскрипции NF-κB и AP-1 (activator protein 1). Подобные эффекты у Т-клеток вызывает комплекс D₃-VDR-RXR. Таким образом, не исключено, что потенциальная взаимосвязь витамина D

и ИКТ кроется в активации перечисленных внутриклеточных сигнальных путей.

В то же время на поверхности Т-лимфоцита также экспрессируется цитотоксический протеин-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами, также известный как CTLA-4 (CD152). CTLA-4 конкурирует с рецептором CD28 за лиганд семейства B7: B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Связавшись с лигандом B7, активированный комплекс CTLA-4 ингибирует активацию Т-лимфоцитов [59]. Кроме того, CTLA-4 ведёт к подавлению нижестоящих путей PI3K/Akt, циклина D3, CDK4/CDK6 и NF-κB, изменяя таким образом дифференцировку Т-лимфоцитов [60]. Подобный ингибирующий эффект на NF-κB имеет лиганд-ассоциированная активация VDR. В то же время VD стимулирует путь PI3K/Akt [61], в отличие от CTLA-4.

На основании современных научных данных, помимо Т-лимфоцитов, PD-1, PD-L1/2 и CTLA-4 также экспрессируются опухолевыми клетками, угнетая таким образом неопластический иммунный надзор [62]. В качестве «антидота» были созданы соответствующие моноклональные антитела к белкам ИКТ, которые нивелировали негативное влияние злокачественных клеток на функции Т-лимфоцитов в результате «реанимации» последних. Данные моноклональные антитела широко используются в практической медицине.

Макрофаги также экспрессируют белки ИКТ, а именно PD-1. В соответствии с недавними исследованиями, для противовоспалительного M2-фенотипа макрофагов более специфична экспрессия PD-1. Более того, терапия против PD-1 может перенаправить макрофаги с фенотипа M2 на фенотип M1 [63]. Следовательно, иммунная блокада PD-1 спровоцирует прирост активности фагоцитоза и убыль объёма опухоли. В то же время, активный комплекс D₃-VDR трансформирует макрофаги в направлении толерогенного фенотипа M2, что предполагает синергетический эффект VD с молекулой PD-1.

В частности, противовоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 стимулируют экспрессию PD-L1 на моноцитах и экспрессию PD-L2 на ДК [64]. Поскольку комплекс D₃-VDR увеличивает синтез IL-10 и IL-4, вполне вероятно, что он также будет увеличивать экспрессию PD-L1 и PD-L2 соответственно, но, скорее всего косвенно (через внутриклеточные сигнальные пути), а не напрямую. С другой стороны, при тяжёлом течении COVID-19 назначение витамина D, наоборот, ингибировало экспрессию PD-L1 [65]. В итоге не совсем ясно, каким образом, ось D₃-VDR-PD-L1 и ось D₃-VDR-PD-L2, а также ось D₃-VDR-CTLA-4 играют роль контролирующего звена в иммунорегуляции онкологических, аутоиммунных и аллергических процессов, что требует дальнейших исследований в данной области.

4. Современные представления о продуктивном гранулематозном воспалении и потенциальные точки приложения комплекса D₃-VDR в его реализации

Иммунная гранулёма (наиболее распространённый тип гранулёмы) представляет ГЗТ IV, в которой участвуют Т-хелперы (CD4⁺) и клетки макрофагального ряда. Сна-

чала моноциты дифференцируются в зрелые макрофаги и ДК. Затем АПК (макрофаги, ДК) фагоцитируют патогенный агент, расщепляют его до эпитопов, после связывают их с МНС II класса в щели Бьоркмана и представляют их на своей поверхности наивным CD4⁺-лимфоцитам. После контакта с эпитопом происходит дифференцировка Th0-лимфоцитов в Th1-лимфоциты под влиянием макрофагов, синтезирующих IL-12. Активированные Th1-лимфоциты синтезируют IFN- γ , основной цитокин гранулематозного воспаления [66].

На клеточном уровне ключевым в патогенезе гранулёмы является дифференцировка моноцитов в зрелые макрофаги [67]. Данный процесс можно определить гистологически (увеличение в три раза размеров клетки и их органелл, гофрированная цитоплазматическая мембрана) и микроскопически (появление везикул и гранул в цитоплазме) [68], в также иммуногистохимически, так как моноциты экспрессируют на своей клеточной поверхности в основном CD14 и CD16, тогда как макрофаги – CD14, Cd11b, CD68, MAC-1 и MAC-3, EMR1 и Lysozyme M [69]. Кроме того, на дифференцировку моноцитов оказывает влияние комплекс D₃-VDR, способствуя их дифференцировке в макрофаги M2-фенотипа, на которых экспрессируются PD-L1 [70]. С другой стороны, лиганд-ассоциированная активация VDR подавляет макрофаги с фенотипом M1, хотя эти данные противоречивы.

Теодор Лангханс впервые описал многоядерные гигантские клетки (МГК) в своих исследованиях туберкулёза более 150 лет назад, и эти клетки были посмертно названы гигантскими клетками Лангханса в его честь. Как и эпителиоидные клетки, МГК можно идентифицировать гистологически по их характерной морфологии: три или более ядра одинаковой формы внутри клетки. Макрофаги, выделенные из разных тканей, могут дифференцироваться в МГК *in vitro* [71], а также при наличии IL-4 или IL-13, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) + IL-4, IFN- γ + IL-3 или микобактериальных гликолипидов [72]. Таким образом, образование МГК является специфичным только для макрофагов. С другой стороны, совершенно не ясно, каким путём комплекс D₃-VDR способствует образованию МГК в иммунной гранулёме.

В иммунных гранулёмах можно обнаружить несколько субпопуляций Т-лимфоцитов: CD4⁺-эффекторные Т-клетки, CD4⁺-регуляторные Т-клетки и CD8⁺-цитотоксические Т-клетки. В зависимости от этиологии гранулёмы в ней можно выявить различные типы поляризованных эффекторных CD4⁺-клеток, таких как Th1-, Th2-, Th3- или Th17-лимфоциты (например, в туберкулёзных и шистосомных гранулёмах определяют Th1- и Th2-клетки соответственно) [73]. Кроме того, Т-лимфоциты наряду с моноцитами экспрессируют VDR [74], а также PD-L1 [62].

Среди всех цитокинов IFN- γ и TNF- α наиболее тесно связаны с образованием гранулемы. Как IFN- γ , так и TNF- α играют решающую роль в формировании гранулёмы. Основная функция этих цитокинов при туберкулёзной гранулёме заключается в увеличении бак-

терицидной способности и выживаемости макрофагов и, тем самым, в поддержании клеточной целостности гранулёмы [75]. Кроме того, связывание PD-1 со своим лигандом PD-L1 и/или PD-L2 способствует снижению продукции IFN- γ Т-лимфоцитами аналогично эффекту комплекса D₃-VDR. В то же время не совсем понятен механизм взаимосвязи лиганд-ассоциированной активации VDR и данных сигнальных путей.

Лиганд-ассоциированная активация VDR ингибирует продукцию IFN- γ , лимфотоксина, IL-2 и пролиферацию определённых субпопуляций Т-лимфоцитов [76]. Исследования *in vitro* показали, что 1,25(OH)₂ D₃ стимулирует пролиферацию, дифференцировку и трансформацию моноцитов в эпителиоидные клетки [77]. С другой стороны, VD ингибирует дифференцировку макрофагов в ДК и созревание последних, одновременно стимулируя их апоптоз [78]. Таким образом, эффекты лиганд-ассоциированной активации VDR на развитие гранулёмы неоднозначны. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о взаимосвязи комплекса D₃-VDR и белков иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L, CTLA), что требует дальнейших исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным литературы, лиганд-ассоциированная активация VDR инициирует как геномные, так и внегеномные эффекты. Данные эффекты опосредованы комплексом D₃-VDR. Отсутствие, дефицит или дефект структуры любого из компонентов комплекса (D₃ или VDR) нарушают функционирование его компонентов и реализацию «классических» и «неклассических» эффектов. Среди «неклассических» эффектов особое внимание уделяется действию VD на иммунную систему, которое проявляется в целом противовоспалительным вектором направленности с реализацией эффектов в отношении антиген-представляющих клеток и клеток лимфоидного ряда, в том числе опосредованно через сигнальные пути иммунных контрольных точек. Иммунокорректирующие эффекты кальцитриола открыли новые возможности терапевтического применения VD и его аналогов (например, парикальцитола) для контроля аутоиммунных заболеваний, связанных с чрезмерным синтезом цитокинов и образованием аутореактивных иммунных клеток. Кроме того, комплекс D₃-VDR стимулирует дифференцировку клеток и обладает антипролиферативной активностью, что, возможно, играет ключевую роль в ингибировании опухолевых процессов. Вероятно, это результат взаимосвязи лиганд-ассоциированной активации VDR и белков иммунных контрольных точек (PD-1, PD-L, CTLA), что остаётся неизученным и представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00161 (<https://rscf.ru/project/23-25-00161>).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. *Смена парадигмы; 2-е изд., перераб. и доп.*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D. Paradigm change*; 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)].
2. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014; 16(6): 499-530. [Snopov SA. Mechanisms of vitamin D action on the immune system. *Medical Immunology (Russia)*. 2014; 16(6): 499-530. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530
3. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009; 20(3): 427-433. doi: 10.1007/s00198-008-0676-1
4. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017; 7: 697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697
5. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007; 27(1): 111-122. doi: 10.1016/j.immuni.2007.05.016
6. Paterson AM, Lovitch SB, Sage PT, Juneja VR, Lee Y, Trombley JD, et al. Deletion of CTLA-4 on regulatory T cells during adulthood leads to resistance to autoimmunity. *J Exp Med*. 2015; 212(10): 1603-1621. doi: 10.1084/jem.20141030
7. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 144(Pt A): 132-137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
8. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol*. 1997; 11(8): 1165-1179. doi: 10.1210/mend.11.8.9951
9. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin D in the immune system: Genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15(11): 953-963. doi: 10.2174/1389557515666150519110830
10. Pérez E, Bourguet W, Gronemeyer H, de Lera AR. Modulation of RXR function through ligand design. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821: 57-69. doi: 10.1016/j.bbali.2011.04.003
11. Hu X, Funder JW. The evolution of mineralocorticoid receptors. *Mol Endocrinol*. 2006; 20(7): 1471-1478. doi: 10.1210/me.2005-0247
12. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: More than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(9): 584-596. doi: 10.1038/nri3045
13. Bikle DD, Oda Y, Tu CL, Jiang Y. Novel mechanisms for the vitamin D receptor (VDR) in the skin and in skin cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 148: 47-51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.10.017
14. Doroudi M, Schwartz Z, Boyan BD. Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D3: A review of the roles of phospholipase A2 activating protein and Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 147: 81-84. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.002
15. Mazaira GI, Zgajnar NR, Lotufo CM, Daneri-Becerra C, Sivils JC, Soto OB, et al. Nuclear receptors: A historical perspective. *Methods Mol Biol*. 2019; 1966: 1-5. doi: 10.1007/978-1-4939-9195-2_1
16. Shri Preethi M, Premkumar K, Asha Devi S. Molecular docking study on vitamin D supplements to understand their interaction with VDR-RXR α heterodimer and VDRE of TAGAP gene. *J Biomol Struct Dyn*. 2022; 24: 1-10. doi: 10.1080/07391102.2022.2114939
17. Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol*. 2014, 61(4): 679-686.
18. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and vitamin D receptor: New insights in the treatment of hypertension. *Curr Protein Pept Sci*. 2019; 20(10): 984-995. doi: 10.2174/1389203720666190807130504
19. Adams JS. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 471-478. doi: 10.1210/jc.2009-1773
20. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. Vitamin D-cathelicidin axis: At the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw*. 2020; 20(2): e12. doi: 10.4110/in.2020.20.e12
21. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: Direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol*. 1995; 15(10): 5789-5799. doi: 10.1128/MCB.15.10.5789
22. Xin Y, Wang H, Wang Y, Xu W, Teng G, Han F, et al. CCL20 mediates the anti-tumor effect of vitamin D3 in p38MAPK/NF- κ B signaling in colitis-associated carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 2021; 30(1): 76-83. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000582
23. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; (25): 617-632. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009
24. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(7): 957-961. doi: 10.1289/ehp.0901861
25. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaaara W, Geri G, Zahr N, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(5): R221. doi: 10.1186/ar4060
26. Prietl B, Theiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5(7): 2502-2521. doi: 10.3390/nu5072502
27. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMRP Plus*. 2020; 5(1): e10405. doi: 10.1002/jbm4.10405
28. Wang T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004; 173: 2909-2912. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909
29. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770-1773. doi: 10.1126/science.1123933

30. Baeke F, Korf H, Overbergh L, Van Etten E, Verstuyf A, Gysemans C, et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121(1-2): 221-227. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037
31. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003; (170): 5382-5390. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382
32. Cassetta L, Cassol E, Poli G. Macrophage polarization in health and disease. *Sci World J.* 2011; (11): 2391-2402. doi: 10.1100/2011/213962
33. Van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: Implications for the immune system. *Nutr Rev.* 2008; 66: 125-134. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00096.x
34. Kissa M, Czimmerer Z, Nagy L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(2): 264-286. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.044
35. Wafa N, Lamia Y-D, Mourad A. Vitamin D3 enhances bactericidal activity of macrophage against *Pseudomonas aeruginosa*. *Int Immunopharmacol.* 2016; 30: 94-101. doi: 10.1016/j.intimp.2015.11.033
36. Eagar TN, Tompkins SM, Miller SD. Helper T-cell subsets and control of the inflammatory response. *Clinical Immunology*. Mosby, London, UK; 2001: 16.1-16.12.
37. Prietl B, Theiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2502-2521. doi: 10.3390/nu5072502
38. Lopez DV, Al-Jaberi FAH, Woetmann A, Ødum N, Bonefeld CM, Kongsbak-Wismann M, et al. Macrophages control the bioavailability of vitamin D and vitamin D-regulated T cell responses. *Front Immunol.* 2021; 12: 722806. doi: 10.3389/fimmu.2021.722806
39. Maldonado RA, von Andrian UH. How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol.* 2010; (108): 111-165. doi: 10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5
40. Kim S, Park GY, Park JS, Park J, Hong H, Lee Y. Regulation of positive and negative selection and TCR signaling during thymic T cell development by capicua. *Elife.* 2021; 10: e71769. doi: 10.7554/eLife.71769
41. Tuzlak S, Dejean AS, Iannacone M, Quintana FJ, Waisman A, Ginhoux F, et al. Repositioning T_H cell polarization from single cytokines to complex help. *Nat Immunol.* 2021; 22: 1210-1217. doi: 10.1038/s41590-021-01009-w
42. Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, Liang Y, Pils MC, Heinrich JM, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity.* 2011; 34(4): 566-578. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.018
43. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10 secreting type-1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev.* 2006; 212: 28-50. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00420.x
44. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009; 183(9): 5458-5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217
45. Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, Tanegashima T, Lin YT, Togashi Y, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell.* 2022; 40(2): 201-218.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.001
46. Almanan MA, Raynor J, Choungnet C, Salamonis N, Amrarchintha S, Steinbrecher K, et al. Type 1 regulatory T cells (Tr1) homeostasis and function in aging. *J Immunol.* 2017; 198(Suppl 1): 154.10.
47. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001; 167(1): 4974-4980. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.4974
48. Chauss D, Freiwald T, McGregor R, Yan B, Wang L, Nova-Lamperti E, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T_H1 cells. *Nat Immunol.* 2022; 23(1): 62-74. doi: 10.1038/s41590-021-01080-3
49. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cell *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol.* 2004; 34(4): 1068-1074. doi: 10.1002/eji.200324532
50. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gratton B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0222313. doi: 10.1371/journal.pone.0222313
51. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179(3): 1634-1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634
52. Muller K, Bendtzen K. Inhibition of human T lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Differential effects on CD45RA⁺ and CD45RO⁺ cells. *Autoimmunity.* 1992; 14(1): 37-43.
53. Cai H, Liu G, Zhong J, Zheng K, Xiao H, Li C, et al. Immune checkpoints in viral infections. *Viruses.* 2020; 12(9): 1051. doi: 10.3390/v12091051
54. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood.* 2013; 121(5): 734-744. doi: 10.1182/blood-2012-10-3855
55. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26(1): 677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
56. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23: 515-548. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611
57. Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, Coiteux V, Kuliczowski K, Hetuin D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN-gamma and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood.* 2007; 110(1): 296-304. doi: 10.1182/blood-2006-10-051482
58. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishiet W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012; 209(6): 1201-1217. doi: 10.1084/jem.20112741
59. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre,

phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncology*. 2010; 11(2): 155-164. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70334-1

60. Olsson C, Riebeck K, Dohlsten M, Michaelsson E. CTLA-4 ligation suppresses CD28-induced NF- κ B and AP-1 activity in mouse T cell blasts. *J Biol Chem*. 1999; 274(20): 14400-14405. doi: 10.1074/jbc.274.20.14400

61. Zaulkffali AS, MdRazip NN, Syed Alwi SS, AbdJalil A, AbdMusalib MS, Gopalsamy B, et al. Vitamins D and E stimulate the PI3K-AKT signalling pathway in insulin-resistant SK-N-SH neuronal cells. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2525. doi: 10.3390/nu11102525

62. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007; 8(3): 239-245. doi: 10.1038/ni1443

63. Cao L, Che X, Qiu X, Li Z, Yang B, Wang S, et al. M2 macrophage infiltration into tumor islets leads to poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Cancer Mana Res*. 2019; 11: 6125-6138. doi: 10.2147/CMAR.S199832

64. Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, Höfler G, Guthann E, Korthäuer U, et al. B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. *J Immunol*. 2003; 17(7): 3637-3644. doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3637

65. Aygun H. Vitamin D can reduce severity in COVID-19 through regulation of PD-L1. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022; 395(4): 487-494. doi: 10.1007/s00210-022-02210-w

66. Pishesha N, Harmand TJ, Ploegh HL. A guide to antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*. 2022; 22: 751-764. doi: 10.1038/s41577-022-00707-2

67. Spector WG. The granulomatous inflammatory exudate. *Int Rev Exp Pathol*. 1969; 8: 1-55.

68. Adams DO. The structure of mononuclear phagocytes differentiating *in vivo*: I. Sequential fine and histologic studies of the effect of *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). *Am J Pathol*. 1974; 76: 17-48.

69. Dandekar RC, Kingaonkar AV, Dhabekar GS. Role of macrophages in malignancy. *Ann Maxillofac Surg*. 2011; 1(2): 150-154. doi: 10.4103/2231-0746.92782

70. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, Hutter G, George BM, McCracken MN, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017; 545(7655): 495-499. doi: 10.1038/nature22396

71. McNally AK, Anderson JM. Phenotypic expression in human monocyte-derived interleukin-4-induced foreign body giant cells and macrophages *in vitro*: Dependence on material surface properties. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103: 1380-1390. doi: 10.1002/jbm.a.35280

72. Van den Bossche J, Bogaert P, van Hengel J, Guerin CJ, Bex G, et al. Alternatively activated macrophages engage in homotypic and heterotypic interactions through IL-4 and polyamine-induced E-cadherin/catenin complexes. *Blood*. 2009; 114: 4664-4674. doi: 10.1182/blood-2009-05-221598

73. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol*. 2018; 36: 639-665. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100022

74. Mayne C, Spanier J, Relland L, Williams CB, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 2011; 41: 822-832. doi: 10.1002/eji.201040632

75. Lin PL, Myers A, Smith L, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 340-50. doi: 10.1002/art.27271

76. Muscettola M, Grasso G. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on interferon gamma production *in vitro*. *Immunol Lett*. 1988; 17: 121-124. doi: 10.1016/0165-2478(88)90079-x

77. Ohta M, Okabe T, Ozawa K, Urabe A, Takaku F. *In vitro* formation of macrophage-epithelioid cells and multinucleated giant cells by 1 alpha,25-dihydroxy vitamin D3 from human circulating monocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 465: 211-220. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb18497.x

78. Penna G, Adorini L. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000; 164: 2405-2411. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2405

Сведения об авторах

Аблякимов Эльмар Тофикович – аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: ablyakimov1995@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3665-997X>

Кривенцов Максим Андреевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: maksimkgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>

Information about the authors

Elmar T. Ablyakimov – Postgraduate, Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy with an Autopsy Course, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: ablyakimov1995@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3665-997X>

Maxim A. Kriventsov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy with an Autopsy Course, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: maksimkgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5193-4311>