

М.Р. Левицкая

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

M.R. Levitskaya

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19

Tutor: PhD, associate professor A.V. Naumov

Department of Biological Chemistry

Grodno State Medical University, Grodno

Резюме. В статье рассматриваются основные механизмы развития ответной реакции адаптивного и врожденного иммунитета на вирусную инвазию, приведены примеры биологических защитных эффектов витамином D. Оценивается возможность применения кальцитриола в как метод борьбы с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, патогенез, витамин D, дефицит.

Resume. The article discusses the main mechanisms of the development of adaptive and innate immunity response to viral invasion, provides examples of biological protective effects of vitamin D. The possibility of using calcitriol b as a method of combating COVID-19 is being evaluated.

Keywords: COVID-19, pathogenesis, vitamin D deficiency.

Актуальность. Отсутствие специфического лечения против новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, сподвигло пересмотреть и проанализировать информацию о патогенезе болезни, а также более досконально изучить особенности прямого влияния вируса на организм. Случайно выявленное совпадение между уровнем витамина D и числом случаев заболевания позволило оценить перспективы его применения как альтернативное решение профилактики и лечения пациентов с COVID-19.

Цель: провести анализ исследований, оценивающих эффективность и безопасность применения терапии витамином D в целях снижения тяжести проявлений COVID-19.

Задачи:

1. Определить основные механизмы развития ответной реакции адаптивной и врожденной иммунной системы.
2. Изучить данные о биологических эффектах витамина D.
3. Определить связь между дефицитом витамина D и тяжестью течения COVID-19.

Материалы и методы. Для написания работы были отобраны научные статьи и публикации по данной теме. Проведен анализ данных клинических исследований.

Результаты и их обсуждение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется высокой контагиозностью, тяжелым течением и высокой смертностью. Заболевание вызвано вирусом SARS-CoV-2, который повреждает ткани эндотелия, увеличивая его проницаемость, подавляет продукцию интерферонов иммунными клетками и усиливает синтез протромбогенных факторов. Данные

изменения происходят не локально, а носят системный характер, тем самым поражая все сосудистое русло и вызывая полиорганные изменения. При тяжелом течении COVID-19 происходит развитие респираторного дистресс-синдрома, поражение почек, эндокринных органов, ЦНС и сердечно-сосудистой системы, что в конечном итоге может привести к смерти [1].

Исследования вируса SARS-CoV-2 показали, что при инвазии в организм происходит связывание его S-гликопротеина с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (ACE II) клетки-мишени [5]. После связывания происходит слияние мембраны вируса и клетки-хозяина, вирусная РНК оказывается в цитоплазме, где начинается трансляция, а после и активная репликация вирусного генома. При попадании вируса в клетку-мишень происходит презентация вирусного антигена антигенпредставляющим клеткам (APC) и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета, такими как Toll-подобными рецепторы (TLR3 и TLR7), цитоплазматическими рецепторами из семейства RIG-1 и цитоплазматической хеликазой MDA-5. Взаимодействие коронавируса и Toll-подобных рецепторов индуцирует неконтролируемую иммунную реакцию – цитокиновый шторм – с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, вызывая массивные повреждения тканей.

На фоне инфекции COVID-19 происходит снижение экспрессии ACE II, что приводит к нарушению работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS). В результате недостаточного количества ACE II, который катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) (вазоконстриктор) в ангиотензин 1-7 (Ang 1-7) (вазодилататор), наблюдается избыточная выработка Ang II [4]. В ходе лабораторных исследований было выявлено, что Ang II способен индуцировать апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток и стимулировать прокоагуляторные эффекты. Он также участвует в воспалении легких, образуя активные формы кислорода и высвобождая провоспалительные цитокины.

Витамин D – жирорастворимый витамин, который существует в двух формах: D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Оба витамина поступают в организм с пищей, но только D₃ синтезирует кальцитриол. Провитамин D₃ образуется в коже из 7-дегидрохолестерола под действием УФО. В печени в результате гидроксилирования D₃ превращается в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), а после связывается с витамин-D-связывающим белком (DBP) плазмы и транспортируется к почкам, где 25-гидроксивитамин D гидроксилируется под действием фермента 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1), приобретая свою гормональную форму — 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃) или кальцитриол, который обеспечивает поддержание гомеостаза кальция и фосфора [3]. Однако функциональная роль витамина-гормона не ограничивается одним только участием в регуляции кальций-фосфорного обмена, так как выяснилось, что рецепторы витамина D (VDRs) находятся не только в энтероцитах и костях, но и в нейронах, клетках костного мозга, иммунокомпетентных клетках, миоцитах поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры и др. Были исследованы специфические эффекты кальцитриола: подавление гиперпролиферации, влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция иммунитета через воздействие на В- и Т-лимфоциты, макрофаги.

В ходе лабораторного обследования пациентов с COVID-19 было выявлено, что люди с тяжелым течением COVID-19 также имеют дефицит витамина D. Кроме этого, прослеживалась значительная взаимосвязь между уровнем витамина D и числом случаев заболеваемости коронавирусом, и смертностью от этой инфекции. Исследования показали, что высокий риск тяжести COVID-19 наблюдается у группы населения с наибольшим дефицитом витамина D [7]. Данные исследования позволили сделать вывод о том, что добавки витамина D могут оказаться перспективными в качестве профилактического или терапевтического средства при COVID-19.

Известно, что недостаточный уровень кальцитриола может быть связан с высоким риском инфицирования, так как метаболиты витамина D поддерживают врожденные противовирусные эффекторные механизмы. 1,25(OH)₂D₃ обладает иммуномодулирующим эффектом: подавляет реакции Т-хелперных клеток 1-го типа и стимулирует индукцию Т-регуляторных клеток. Кроме того, кальцитриол подавляет выработку провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая цитокиновый шторм, и воздействует на фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерферон гамма (IFN-γ), и тем самым укрепляет клеточный иммунитет [2].

По результатам данных исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey International Journal of Endocrinology 3) найдена взаимосвязь между содержанием витамина D₃ и уровнем АД: группа пациентов с недостаточностью и дефицитом кальцитриола имели более высокие концентрации Ang II в крови, по сравнению с группой пациентов с нормальной концентрацией витамина [6]. Было выявлено, что витамин D₃ способен подавлять экспрессию ренина, ACE и Ang II и повышать концентрацию ACE II, снижая риск развития АГ [8]. Клинические исследования, проводимые на лабораторных животных, показали, что у крыс с АГ после лечения кальцитриолом снижается экспрессия циклооксигеназы-1 в клетках и количество активных форм кислорода. Это привело к выводу, что витамин D препятствует эндотелиальной дисфункции. Еще одним немаловажным открытием стало то, что активация VDRs оказывает противотромботический эффект, так как происходит снижение агрегации тромбоцитов и экспрессии тканевого фактора, также возрастает секреция антитромбина.

Выводы: на сегодняшний день появляется все больше данных и лабораторных исследований о непосредственном участии витамина D в патогенезе ряда заболеваний. Следует отметить, что в ходе клинических испытаний в условиях стационаров по влиянию кальцитриола на организм не была выявлена точная взаимосвязь дефицита витамина D в патогенезе инфекции COVID-19, так как у некоторых заразившихся участников исследования уровень кальцитриола никак не повлиял на тяжесть течения болезни. По всей видимости, применение витамина D в качестве меры борьбы с COVID-19 в таком случае будет бесполезно. Но учитывая тот факт, что одним из защитных эффектов дигидроксивитамина в развитии инфекции является подавление цитокинового ответа, а также основываясь на данных метаанализа можно предположить, что регулярный пероральный прием витамина D₃ может оказаться перспективным в качестве профилактического средства при COVID-19 у лиц с дефицитом витамина D.

Литература

1. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020; 30 (5): 367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
2. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450-454.
3. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res.* 2007;73:463-469.
4. Holick MF, Vitamin D. deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
5. Tian Y, Rong L. Letter: COVID-19, and vitamin D. *Authors' Reply Aliment PharmacolTher.* 2020;51:995-996.
6. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:988-1015. pii: E988.
7. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813-8.
8. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017;16:7432-7438.