

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 4.— С. 6—14.

# Вітамін D і автоімунні захворювання щитоподібної залози (частина 2)

**Н. В. Волкова<sup>1</sup>, А. В. Солнцева<sup>2</sup>**<sup>1</sup> 2-га міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь<sup>2</sup> Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології, Мінськ, Республіка Білорусь

Стаття присвячена розкриттю механізмів, з яких вітамін D здатний модулювати запальний процес при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози. Рецептор вітаміну D (VDR) експресується у багатьох активованих імунних клітинах. Кальцитриол впливає на моноцити та дендритні клітини, інгібуючи вироблення запальних цитокінів, диференціювання та дозрівання антигенпрезентуючих клітин, що призводить до придушення активації та проліферації Т-лімфоцитів. Встановлено здатність вітаміну D зміщувати диференціювання CD4<sup>+</sup> клітин у напрямку фенотипів Т-хелперів 2 типу (Th1) та регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) та інгібувати розвиток та активність Т-хелперів 17 (Th17) та 1 типу (Th1). Останніми роками увагу дослідників привертає регулюючий вплив вітаміну D на баланс клітин Treg/Th17. Передбачається, що взаємна конверсія Th17 та Treg можлива завдяки тісному зв'язку процесів диференціювання цих клітин та наявності загального ключового фактора розвитку — трансформуючого фактора росту-β (TGF-β). Вирішальну роль передачі сигналів TGF-β відіграють білки сімейства Smad, причому Smad3 має важливе значення для Treg-клітин, тоді як Smad7 пов'язаний з прозапальним фенотипом Т-клітин. Експериментально встановлена здатність вітаміну D пригнічувати експресію Smad7, що, у свою чергу, сприяє збільшенню синтезу Smad3. Вітамін D надає інгібуючу дію на експресію Th17-цитокінів та диференціювання клітин Th17 у патогенний тип. Результати низки робіт показали, що препарати холекальциферолу сприятливо впливають протягом тиреоїдної патології, проте ці дані неоднозначні. Необхідні подальші дослідження щодо визначення ефективності прийому препаратів вітаміну D у профілактиці та лікуванні автоімунних захворювань щитоподібної залози.

**Ключові слова:** вітамін D, автоімунні захворювання щитоподібної залози, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, дендритні клітини, аутофагія.

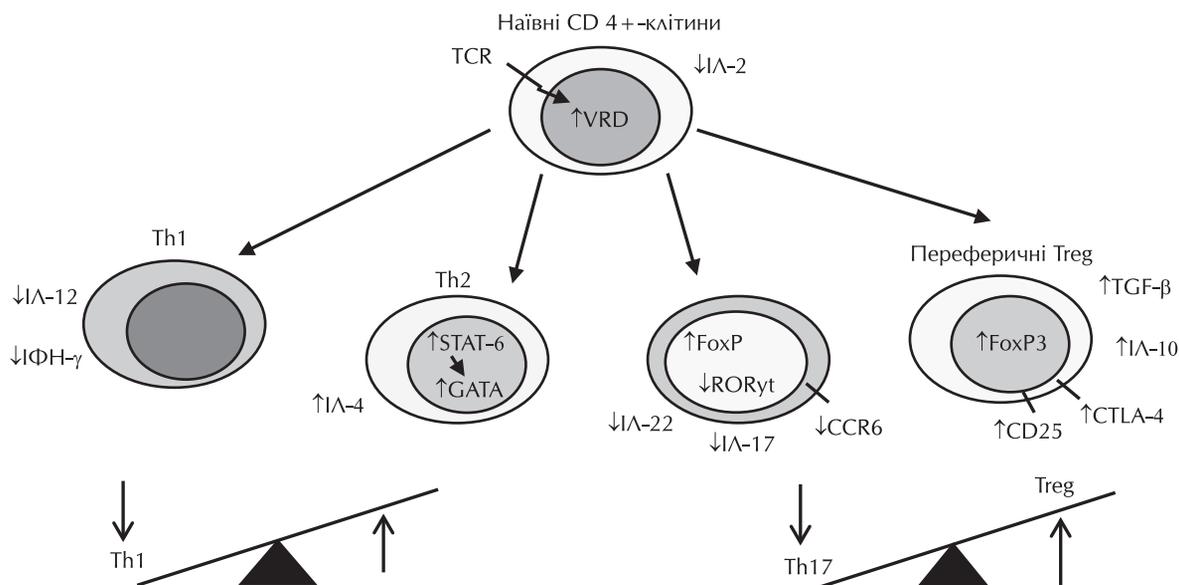
## Дендритні клітини

У низці досліджень описано вплив 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25 (ОН)<sub>2</sub>D) на морфологію і функцію дендритних клітин, які є спеціалізованими потужними антигенпрезентувальними клітинами. Вітамін D модулює секрецію дендритними клітинами інтерлейкінів (ІЛ) шляхом супресії мітоген-активованої протеїнкінази р38 (МАРК) і сигнальних шляхів ядерного фактора-κВ (NF-κВ). З одного боку, кальцитриол збільшує вироблення

протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10, і молекул, що пригнічують Т-клітини (білок програмованої клітинної смерті-1 (PD-1)), з іншого — пригнічує секрецію прозапальних цитокінів ІЛ-12, ІЛ-23, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) та інтерферону-γ (ІФН-γ), які беруть участь у диференціюванні Th1 і Th17. Вітамін D гальмує дозрівання дендритних клітин шляхом зниження експресії молекул CD40, CD80 і CD86, МНС класу II, що залучені у презентацію антигена Т-клітинам [1].

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2021 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення  
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17  
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova\_nv@tut.by

Рис. 1. Імуномодульвальні ефекти 1,25(OH)2D<sub>3</sub> на CD4+ -Т-клітини

## Т-лімфоцити

### Th 1 і 2 *туну*

Відомо, що наївні Т-клітини не експресують рецептора вітаміну D (VDR). Однак альтернативний сигнальний шлях Т-клітинного рецептора (TCR) через MAPK p38 спричиняє послідовну індукцію VDR і фосфоліпази C-γ1 (PLC-γ1), які необхідні для подальшої класичної передачі сигналів TCR і активації Т-клітин. Таким чином, вітамін D має унікальну функцію щодо посилення передачі сигналів TCR [2].

На тваринах і клітинних моделях встановлено здатність 1,25-дигідроксिवітаміну-D<sub>3</sub> (1,25(OH)2D<sub>3</sub>) поляризувати диференціювання CD4+ -клітин у напрямі фенотипів Th2 і Treg та пригнічувати розвиток і активність Th17 і Th2 (рис. 1) [3, 4]. Так, E. Borgogni та співавт. (2008) виявили зниження вироблення Th1-цитокінів (ІФН-γ) і сигнального перетворювача і активатора транскрипції (STAT)-3 і збільшення синтезу Th2-цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5) при інкубації очищених CD4+ -клітин у середовищі з елокальцітолом (VDR-агоністом). Крім того, додавання елокальцітолу в культуру тироцитів призвело до значного зниження ІФН-γ- і ФПН-α-стимульованої експресії CXCL10 – хемокіну, який бере участь у патогенезі аутоімунного процесу в тироїдній тканині [5]. J. He (2021) установив наявність обернено пропорційного зв'язку між сироватковим рівнем 25(OH)D і концентрацією ІЛ-2 та ІФН-γ у пацієнтів з аутоімунним тироїдитом (АІТ) і прямо пропорційного – з вмістом ІЛ-4 [6].

Найімовірнішою причиною пригнічення фенотипу Th1 вітаміном D вважають його інгібувальний вплив на секрецію дендритними клітинами ІЛ-12 – цитокіну, необхідного для диференцію-

вання Th1 [7]. Th1-специфічні фактори транскрипції менш схильні до впливу кальцитріолу: значущих змін експресії T-bet під дією 1,25(OH)2D<sub>3</sub> не виявлено [8].

S. Sloka та співавт. (2011) досліджували механізми, за допомогою яких вітамін D індуктує Th2-поляризацію, в експериментах з мишачими моделями розсіяного склерозу і аутоімунного енцефаліту. Відзначено стимульовальну дію 1,25(OH)2D<sub>3</sub> на експресію ключових факторів диференціювання Th2 – STAT-6 і як наслідок – GATA-3 [4]. Клітини Th2 унікальні тим, що їх індуктором та продуктом є один і той самий цитокін ІЛ-4 (ІЛ-4 активує STAT-6, який індуктує GATA-3 і вироблення ІЛ-4) [4].

### Treg/Th17

Останніми роками увагу дослідників привертає регуляційна дія вітаміну D на баланс клітин Treg/Th17. W. Dankers та співавт. (2019) продемонстрували здатність прозапальних клітин пам'яті CCR6+ -Th17 під дією активного метаболіту 1,25(OH)2D<sub>3</sub> трансдиференціювати в протизапальні клітини з регуляційною активністю. Під час дослідження були відібрані клітини CCR6+ -Th17 у здорових осіб та пацієнтів з нещодавно діагностованим ревматоїдним артритом (РА), які культивували в середовищах з 1,25(OH)2D<sub>3</sub> і без нього. У клітинних культурах з додаванням кальцитріолу виявлено пригнічення синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-17A, ІЛ-17F, ІЛ-22 та ІФН-γ) та індукцію протизапальних чинників, зокрема ІЛ-10 і CTLA-4. Цей ефект спостерігали в клітинах, отриманих від здорових осіб і пацієнтів з РА. Відзначено, що раніше патогенні клітини пригнічували проліферацію ефекторних Т-лімфоцитів подібно до класичних Tregs [9]. Схожі результати отримані Z. Ghorbani

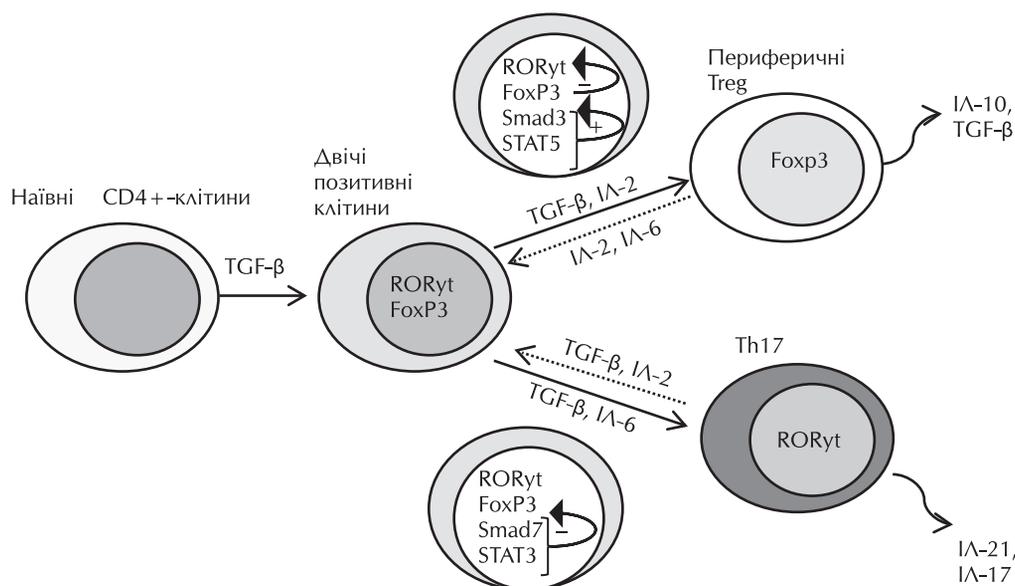


Рис. 2. Диференціювання і трансдиференціювання Th17 і Treg залежно від навколишнього мікросередовища (за L. Sun et al. (2017))

(2021) у плацебо-контрольованому дослідженні. Встановлено, що прийом вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 2000 МО/добу у пацієнтів з мігренню протягом 12 тиж сприяв зміцненню балансу цитокінів, асоційованих з Th17/Treg, а саме збільшенню вмісту TGF-β і зниженню – IL-17 [10].

Припускають, що взаємна конверсія Th17 і Treg можлива завдяки тісному взаємозв'язку між процесами диференціювання цих клітин. Клітини Th17 і периферичні Treg мають спільний чинник, який відіграє провідну роль в їх розвитку – TGF-β. Під дією TGF-β у наївних Т-клітинах підвищується експресія орфанного рецептора γ, пов'язаного з рецептором ретиноевої кислоти (RORyt), і Forkhead box P3 (FoxP3). FoxP3 зв'язує RORyt і таким чином інгібує розвиток Th17-клітин [11].

Вирішальне значення для передачі сигналів TGF-β мають білки сімейства Smad. При активації рецептора TGF-β Smad2 і Smad3 зв'язуються зі Smad4 і переносяться в ядро, де гетеромерний комплекс розпізнає Smad-зв'язувальні елементи в геномі та регулює транскрипцію генів-мішеней. Білок Smad3 є одним з ключових елементів, відповідальних за експресію FoxP3. З іншого боку, TGF-β індукує транскрипцію інгібувального чинника Smad7, який за механізмом зворотного зв'язку обмежує передачу сигналів TGF-β. Білок Smad7 блокує взаємодію Smad2/3 з рецепторним комплексом та ініціює протеасомну деградацію рецепторів TGF-β. Таким чином, Smad3 має важливе значення для Treg-клітин, тоді як Smad7 асоційований з прозапальним фенотипом Т-клітин [12].

Подальша поляризація до фенотипу Th17 або Treg залежить від цитокінів навколишнього мікросередовища, переважно IL-6 та IL-12 (рис. 2) [13].

Диференціація Treg-клітин відбувається при впливі TGF-β з IL-2. Останній активує STAT5, який зв'язується із сайтами промотора гена *foxP3* і підсилює експресію FoxP3 [13].

За наявності IL-6 активується STAT3, під впливом якого FoxP3 звільняє RORyt [11]. Крім того, IL-6 підсилює експресію Smad7. Таким чином, IL-6 робить Т-клітини стійкими до індукції *FoxP3* за допомогою активації STAT3 і Smad7 та стимулює диференціювання клітин Th17 [14].

За певних умов Th17 і Treg можуть конвертуватися один від одного. Результати деяких досліджень свідчать, що під час трансдиференціювання Th17 у Treg існують проміжні FoxP3+ і RORyt+ двічі позитивні клітини (див. рис. 2) [11]. У низці робіт показана здатність вітаміну D підвищувати експресію Smad3 і пригнічувати транскрипцію Smad7 [12, 15]. R. Nandurigi та співавт. (2015) припустили такий механізм модуляції білків Smad віссю 1,25(OH)2D<sub>3</sub>-VDR у клітинах Th17. Після зв'язування 1,25(OH)2D<sub>3</sub> з VDR і RXR утворений гетеродимер взаємодіє зі Smad3, паралельно активованим TGF-β. Цей комплекс надходить в ядро, зв'язується з промотором Smad7 і рекрутує корепресор HDAC2. Утворений репресивний комплекс пригнічує експресію Smad7, що сприяє збільшенню синтезу Smad3 [12].

G. Drozdenko та співавт. (2014) при дослідженні впливу додаткового прийому препарату вітаміну D<sub>3</sub> у дозі 2000–8000 МО/добу в зимові місяці у здорових осіб відзначили зростання сироваткової концентрації 25(OH)D з (30 ± 12) до (159 ± 29) нмоль/л і зменшення частки клітин Th1 і Th17 у периферичній крові. Встановлено граничний рівень 25(OH)D – 70 нмоль/л, за якого відбувається зниження циркулюючих клітин Th17 на 40 % [16].

Цікаві дані отримані А. Hamzaoui та співавт. (2014) при вивченні ефектів вітаміну D на диференціювання клітин Th17 у дітей з бронхіальною астмою. На тлі стимуляції наївних CD4<sup>+</sup>-Т-клітин факторами поляризації Th17 (ІЛ-6, ІЛ-1, анти-ІЛ-4 і анти-ІФН- $\gamma$ ) у пацієнтів з астмою відзначено більш інтенсивний розвиток Th17 порівняно з контрольною групою. При додаванні 25(ОН)D<sub>3</sub> виявлено дозозалежне інгібування Th17-поляризації клітин та експресії генів *RORC*, *IL-17*, *IL-23R* і *CCR6*. При цьому дендритні клітини, культивовані на середовищі з додаванням 25(ОН)D<sub>3</sub>, виявляли знижену здатність індукувати розвиток і функцію Th17. Отримані дані свідчать, що інгібувальні механізми 25(ОН)D<sub>3</sub> на диференціювання Th17 пов'язані з впливом не лише безпосередньо на Т-клітини, а й на дендритні клітини [17].

Точний механізм, за допомогою якого 25(ОН) D<sub>3</sub> впливає на функцію клітин Th17, повністю не вивчено. Є низка публікацій, присвячених цьому питанню. S. H. Chang і співавт. (2010) установили, що 1,25(ОН)D<sub>3</sub> у фізіологічних концентраціях не здатний обмежувати транскрипції генів Th17-цитокінів, але пригнічує їх синтез на рівні трансляції шляхом індукції С/ЕВР (СНОР) – молекули, асоційованої зі стресом ендоплазматичного ретикулума, яка відіграє роль інгібітора трансляції [18]. У дослідженні S. Joshi та співавт. (2011) виявили негативний вплив кальцитріолу на експресію ІЛ-17А за рахунок блокування ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT) і секвестрації фактора транскрипції Runx1 [19], які беруть участь у розвитку Th17.

Вітамін D також пригнічує диференціювання Th17 у Th17.1. Так, V. Kopya та співавт. (2018) виявили, що 25(ОН)D<sub>3</sub> пригнічує сигнальний шлях ІЛ-23R і, як наслідок, ІЛ-23-залежну продукцію ІФН- $\gamma$ , ІЛ-22, ІЛ-17F і GM-CSF [20].

У низці досліджень *in vivo* не виявлено кореляції між кількістю клітин Th17 і рівнем 25(ОН)D, а також впливу додаткового прийому вітаміну D на клітини Th17 у пацієнтів з розсіяним склерозом [21, 22]. У роботі M. Das і співавт. (2014) не виявлено суттєвих змін експресії матричної РНК цитокінів Th1/Th2 та їх факторів транскрипції (Т-bet, STAT-4, GATA-3, STAT-6) у молодих жінок з дефіцитом вітаміну D після 6 міс прийому добавок холекальциферолу [23].

Зареєстровані ефекти вітаміну D на диференціювання CD4<sup>+</sup>-Т-клітин більш виразні в дослідженнях *in vitro* порівняно з *in vivo*. По-перше, це може бути пов'язано з більшими концентраціями вітаміну D у клітинних культурах *in vitro*. По-друге, зумовлене дією білка, який зв'язує вітамін D (DBP) у крові. DBP захоплює неактивну форму 25(ОН)D, запобігаючи утворенню активного 1,25(ОН)D. Установлено, що обидві форми вітаміну D чинять аналогічну дію на імунні клітини. Однак при додаванні до культурального середовища CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів сироватки крові або DBP

25(ОН)D втрачає доступ до цих клітин на відміну від 1,25(ОН)2D. Тому для дослідження імунорегуляторних ефектів вітаміну D *in vivo* рекомендується використання його активної форми [24].

#### Т-регуляторні клітини

Дані досліджень свідчать, що 1,25(ОН)2D здатний індукувати експресію FoxP3 у наївних CD4<sup>+</sup>-Т-клітинах і диференціювання Treg [25, 26]. У роботі Z. Şıklar та співавт. (2016) виявлено, що відсотковий вміст Treg-клітин у дітей з АІТ порівнянний з показниками здорових дітей, однак експресія FoxP3 значно знижена. Для вивчення впливу вітаміну D на ці показники були відібрані пацієнти з низьким рівнем 25(ОН)2D у сироватці крові (< 20 нг/мл) і проведена корекція його дефіциту. Через місяць після нормалізації статусу вітаміну D виконано повторний аналіз відсоткового вмісту Treg-клітин та експресії FOXP3. У дітей з АІТ виявлено збільшення експресії FoxP3 і зменшення рівня тиреоїдних антитіл [27].

Повідомлення про можливість індукції ІЛ-10 вітаміном D у Т-клітинах нечисленні. Установлено, що 1,25D здатний підсилювати секрецію ІЛ-10 у Т-клітинах при нижчих концентраціях, ніж необхідно для індукції FoxP3, тому, ймовірно, регуляція ІЛ-10 не залежить від FoxP3 [28].

M. Ghogyanі та співавт. (2015) виявили значне збільшення експресії FoxP3 (на 41 %), TGF- $\beta$  (на 38 %) і відсоткового вмісту Treg-клітин у культурі мононуклеарних клітин периферичної крові (PBMCs), отриманих від хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), при додаванні в середовище 1,25(ОН)2D<sub>3</sub>. Крім того, встановлено зниження на 50 % експресії ІЛ-6 під дією 1,25(ОН)2D<sub>3</sub> [29]. Відомо, що ІЛ-6 пригнічує генерацію Treg, блокуючи експресію гена *foxp3*, і робить активовані ефекторні клітини стійкими до дії Treg-клітин. Таким чином, зниження експресії ІЛ-6 може бути додатковим механізмом, за допомогою якого вітамін D спричиняє пригнічення запального процесу у хворих на аутоімунні захворювання [29].

Дія вітаміну D на секрецію ІЛ-6, як і прозапальні ефекти цього цитокіну, неоднозначні. У нещодавній роботі R. McGregor та співавт. (2020) установлено індукування продукції ІЛ-6 людськими Т-клітинами під дією вітаміну D. В експерименті виявлено сильну кореляцію між концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-10, секретованих при додаванні в клітинну культуру 1,25(ОН)2D. Можна дійти висновку, що один із цих цитокінів стимулює експресію іншого. За наявності тоцилізумабу (антитіло, що блокує рецептор ІЛ-6) зареєстровано значне зниження синтезу ІЛ-10 Т-лімфоцитами у відповідь на вітамін D. Це свідчить про важливе значення ІЛ-6 для секреції ІЛ-10 у Т-клітинах. Додавання ІЛ-6 до культур Th без вітаміну D не індукувало вироблення ІЛ-10, але збільшувало кількість ІЛ-17. Ці дані свідчать, що 1,25(ОН)2D може обмежувати прозапальні функції ІЛ-6 у клі-

тинах Th за рахунок продукції протизапального цитокіну ІЛ-10 [30]. У дослідженні S. Yegorov та співавт. (2019) відзначено статистично значуще збільшення рівня ІЛ-6 і незначне підвищення вмісту ІЛ-10 у сироватці крові у монгольських дітей на тлі прийому добавок вітаміну D, що підтверджує цей ефект *in vivo* [31].

#### *T-регуляторні клітини 1 типу*

Існує низка повідомлень про здатність вітаміну D поляризувати диференціювання Т-лімфоцитів у бік Т-регуляторних клітин 1 типу (Tr1). Так, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні M. Nodehi та співавт. (2019) при вивченні впливу додавання вітаміну D на розподіл субпопуляцій CD4<sup>+</sup>-Т-клітин у жінок з тиреоїдитом Хашимото встановлено, що щотижневий прийом вітаміну D у дозі 50 тис. МО протягом 3 міс сприяв значному зниженню величини співвідношення Th17/Tr1 [32]. W. Dankers і співавт. (2019) виявили інгібувальну дію 1,25(OH)2D<sub>3</sub> на патогенний фенотип Th17 клітин CCR6<sup>+</sup>-Th (пригнічення експресії генів *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-22*, *RORC* та *IL23R*) та індукцію регуляторного Tr1-подібного фенотипу (позитивну регуляцію генів *IL-10*, *LAG3*, *c-MAF*, *CTLA4* та *IRF8*) [9]. Установлено, що активна форма вітаміну D модулює експресію коstimуляційної молекули CD46, яка за наявності ІЛ-2 сприяє диференціюванню Tr1 і дає змогу клітинам перемикатися з продукції ІФН-γ на секрецію ІЛ-10 [32].

#### **В-лімфоцити**

Периферичні В-лімфоцити мають низький рівень експресії VDR, який чітко визначається. В-клітини також експресують ферменти, що беруть участь у метаболізмі вітаміну D, зокрема 1-α-гідроксилазу і 24-гідроксилазу. Це опосередковано вказує на те, що вітамін D може впливати на функції В-клітин [33]. Зокрема 1,25(OH)2D індукуює апоптоз активованих В-лімфоцитів і пригнічує утворення плазматичних В-клітин та В-клітин пам'яті [34]. Встановлено здатність вітаміну D впливати на антигенпрезентувальну клітинну функцію В-лімфоцитів, однак цю особливість виявлено лише у наївних В-клітин, але не В-клітин пам'яті. Не зрозуміло, чи має практичне значення це відкриття, оскільки В-клітини пам'яті залучені в патогенез аутоімунних захворювань і вважаються кращими антигенпрезентувальними клітинами порівняно з наївними В-клітинами [35].

Припускають, що вітамін D має регуляторні здатності і щодо невеликої субпопуляції В-регуляторних клітин (Breg). У дослідженні *in vitro* зареєстровано значне збільшення вироблення ІЛ-10 В-клітинами під дією 1,25(OH)2D<sub>3</sub> [36]. Непряме свідчення впливу вітаміну D на диференціювання Breg отримали в експерименті F.

Huang і співавт. (2020) на мишачій моделі бронхіальної астми. Самок мишей розділили на дві групи, одній з яких протягом вагітності та вигодування потомства забезпечили нормальне харчування, а другій — раціон з дефіцитом вітаміну D. У новонароджених мишенят індукували алергічне запалення дихальних шляхів. У бронхоальвеолярному лаважі мишенят, матері яких перебували на раціоні з дефіцитом вітаміну D, виявлено зменшення кількості Т- і В-регуляторних клітин [37].

#### **Автофагія**

Є дані, що вітамін D може впливати на прогресування аутоімунних захворювань щитоподібної залози шляхом регулювання автофагії. Автофагія — це процес, при якому цитоплазматичний матеріал клітини, зокрема розчинні макромолекули та органели, надходять всередину її лізосом або вакуолей і піддається деградації. Автофагія необхідна для росту, розвитку, функціонування та виживання нормальних клітин [38]. Порушення автофагії призводить до накопичення деполаризованих мітохондрій і білків, які індукують вивільнення активаторів запалення (активних форм кисню, мітохондріальної ДНК) [39]. Виявлено зв'язок дефектів автофагії з підвищеним ризиком розвитку низки аутоімунних і запальних захворювань, таких як хвороба Крона і СЧВ [38].

Для оцінки інтенсивності автофагії використовують маркери mTOR (мішень рапаміцину у ссавців) і LC3. mTOR — основний інгібітор індукції автофагії, а білок LC3 застосовують як маркер кількості автофагосом, оскільки при цьому процесі він транспортується з цитоплазми і вбудовується в мембрану [6].

Результати досліджень свідчать про знижений рівень автофагії при АІТ. Так, J. He і співавт. (2021) виявили вищу експресію білка mTOR і низьку — LC3 у тканинах щитоподібної залози пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою [6]. T. Zheng та співавт. (2018) установили, що ІЛ-23, вміст якого підвищений у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото, сприяє пригніченню автофагії в тироцитах і накопиченню активних форм кисню [39].

Дані про роль вітаміну D у регуляції автофагії при різних захворюваннях суперечливі. Так, у роботі з використанням моделі хвороби Паркінсона (2014) відзначено зниження рівня mTOR та збільшення кількості LC3 під впливом 1,25(OH)2D<sub>3</sub> [40]. У пацієнтів з активним СЧВ і тяжким дефіцитом вітаміну D (< 10 нг/мл) виявлено вищу експресію мРНК mTOR та низьку — LC3 порівняно з пацієнтами, в яких рівень 25(OH)2D<sub>3</sub> був вище [41]. Активуючий вплив вітаміну D на автофагію зареєстровано при дослідженні ракових клітин грудної залози [42] і пододитів ниркових клубочків у пацієнтів з діабетичною нефропатією [43].

Є також повідомлення про протилежний ефект вітаміну D на автофагію. Так, в експерименті у мишей з автоімунним міокардитом зареєстровано зменшення кількості автофагосом та експресії білка LC3 під дією 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [44]. J. He і співавт. установили, що в культурі нормальних тиреоїдних клітин з підвищенням концентрації 25(OH) D<sub>3</sub> рівень експресії білка mTOR збільшувався, а білка LC3B — знижувався [6].

### Використання вітаміну D для лікування і профілактики автоімунних тиреоїдних захворювань

Наявність великої кількості даних, які свідчать про взаємозв'язок між низьким рівнем 25(OH)D і автоімунною патологією щитоподібної залози [45–53], спричинила інтерес до досліджень використання вітаміну D для профілактики та комплексного лікування цієї групи захворювань.

Результати низки робіт підтверджують користь додавання вітаміну D у осіб з автоімунними тиреоїдними захворюваннями. Зниження титру тиреоїдних антитіл у пацієнтів з АІТ після курсів препаратів холекальциферолу та нормалізації статусу вітаміну D відзначено більшістю вчених [54–57], тоді як деякі автори не виявили цього [58]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні R. Shahardoli та співавт. (2019) установили, що призначення препарату вітаміну D жінкам з АІТ у дозі 50 000 МО/тиж протягом 3 міс сприяло статистично значущому зменшенню рівня не лише антитіл до тиреоглобуліну ( $p = 0,027$ ), а й тиреотропного гормону (ТТГ) ( $p = 0,009$ ) [59].

Установлено позитивний вплив додавання холекальциферолу при лікуванні дифузного токсичного зобу. Так, Y. Cho і співавт. відзначили, що прийом препарату вітаміну D у пацієнтів з хворобою Грейвса (ХГ) не запобігає, але дає змогу відтермінувати рецидив тиреотоксикозу (з 5 до 7 міс,  $p = 0,016$ ) [60]. У дітей з вперше виявленою ХГ, які отримували метимазол у комбінації з препаратом вітаміну D, на третій місяць терапії зареєстровано більш значне зростання рівня ТТГ (0,14 мкМЕ/мл) порівняно з пацієнтами, які приймали лише метимазол (0,06 мкМЕ/мл;  $p < 0,05$ ) [61].

Препарати холекальциферолу можна застосовувати також з профілактичною метою. У масштабній оздоровчій програмі N. Mirhosseini та спів-

авт. (2017) 11 017 осіб приймали препарат вітаміну D протягом року з цільовим рівнем 25(OH) D  $> 40$  нг/мл. Установлено, що концентрація 25(OH)D  $\geq 50$  нг/л була асоційована зі зменшенням частоти гіпотиреозу на 30 % і підвищення тиреоїдних антитіл — на 32 % [62].

Залишається невирішеним питання, який рівень 25(OH)D у крові оптимальний при лікуванні та профілактиці автоімунних захворювань щитоподібної залози. Результати більшості робіт вказують на концентрацію 30–50 або 40–60 нг/мл як безпечну і необхідну для благополуччя людини [63]. Рекомендована верхня межа вмісту 25(OH)D у сироватці крові становить 50–60 нг/мл, токсична —  $> 100$  нг/мл [63, 64]. З урахуванням даних N. Mirhosseini та співавт., у пацієнтів з тиреоїдною патологією доцільно підтримувати концентрацію 25(OH)D на рівні  $> 50$  нг/мл, що не перевищує безпечних значень. Доза препарату вітаміну D може значно варіювати і залежить від віку, маси тіла, етнічної приналежності та довкілля [63].

### Висновки

Більшість досліджень і метааналізів свідчать, що дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний з підвищеним ризиком автоімунної патології щитоподібної залози і високими титрами аутоантитіл. Деякі інтервенційні дослідження показали, що додатковий прийом препаратів холекальциферолу сприятливо впливає на перебіг тиреоїдної патології за рахунок зниження рівня антитіл до щитоподібної залози, пригнічення автоімунної реакції, поліпшення функції. Однак дані, як і раніше, неоднозначні. Це зумовлено етнічними особливостями пацієнтів, сезонними коливаннями вмісту 25(OH)D, використанням різних критеріїв дефіциту, недостатності та цільових значень вітаміну D, відмінностями експериментальних умов при дослідженнях *in vitro* та *in vivo*.

Вивчення молекулярних механізмів дії вітаміну D дасть змогу розкрити його терапевтичний потенціал при автоімунній патології та цілеспрямовано використовувати його сигнальні шляхи в імунних клітинах. Необхідно провести тривалі рандомізовані контрольовані дослідження, щоб установити найефективніші та безпечні діапазони концентрації 25(OH)D у крові пацієнтів з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Участь авторів:** Концепція і дизайн дослідження — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Н. В. Волкова; редактування тексту — А. В. Солнцева

## ЛІТЕРАТУРА

- Zhao R. et al. Immunomodulatory function of vitamin d and its role in autoimmune thyroid disease // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — Art. 574967. doi: org/10.3389/fimmu.2021.574967.
- Von Essen M.R. et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, N 4.— P. 344–349. doi: org/10.1038/ni.1851.
- Xie Z. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells // *Immunology.* — 2017. — Vol. 152, N 3.— P. 414–424. doi:org/10.1111/imm.12776.
- Sloka S. et al. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism // *J. Neuroinflamm.* — 2011. — Vol. 8. — Art. 56. doi:org/10.1186/1742-2094-8-56.
- Borgogni E. et al. Elocalcitolinhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149, N 7.— P. 3626–3634. doi:org/10.1210/en.2008-0078.
- He J. et al. Correlation between serum 25-(OH)D<sub>3</sub> level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells // *Exp. Ther. Med.* — 2021.— Vol. 21. — Art. 458. doi: org/10.3892/etm.2021.9889.
- Rausch-Fan X. et al. Regulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells and allergen-specific Th cell clones by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 128, N 1.— P. 33–41. doi:org/10.1159/000058001.
- Staeva-Vieira T. P., Freedman L. P. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168, N 3. — P. 1181–1189. doi: org/10.4049/jimmunol.168.3.1181.
- Dankers W. et al. Human memory Th17 cell populations change into anti-inflammatory cells with regulatory capacity upon exposure to active vitamin D<sub>3</sub> // *Front Immunol.* — 2019. — Vol. 10. — Art. 1504. doi: org/10.3389/fimmu.2019.01504.
- Ghorbani Z. et al. The effects of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on TGF- $\beta$  and IL-17 serum levels in migraineurs: post hoc analysis of a randomized clinical trial // *J. Pharm. Health. Care Sci.* — 2021. — Vol. 7. — Art. 9. doi: org/10.1186/s40780-021-00192-0.
- Sun L. et al. Metabolism controls the balance of Th17/T-regulatory cells // *Front Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — Art. 1632. doi: org/10.3389/fimmu.2017.01632.
- Nanduri R. et al. The active form of vitamin D transcriptionally represses Smad7 signaling and activates extracellular signal-regulated kinase (ERK) to inhibit the differentiation of inflammatory T helper cell subset and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Biol. Chem.* — 2015. — Vol. 290, N 19.— P. 12222–12236. doi: org/10.1074/jbc.M114.621839.
- Lee G. R. Thebalance of Th17 versus Tregcells in autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19. — Art. 730. doi: org/10.3390/ijms19030730.
- Dominitzki S. et al. Cutting edge: trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+ CD25 T cells // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179, N 4. — P. 2041–2045. doi: org/10.4049/jimmunol.179.4.2041.
- Yanagisawa J. et al. Convergence of transforming growth factor- $\beta$  and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators // *J. Science.* — 1999. — Vol. 283, N 5406.— P. 1317–1321. doi: org/10.1126/science.283.5406.1317. 283:1317–21.
- Drozdenko G. et al. Oral vitamin D increases the frequencies of CD38+ human B cells and ameliorates IL-17-producing T cells // *M. Exp. Dermatol.* — 2014. — Vol. 23, N 2. — P. 107–112. doi: org/10.1111/exd.12300.
- Hamzaoui A. et al. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children // *Immunobiology.* — 2014. — Vol. 219, N 11.— P. 873–879. doi: org/10.1016/j.imbio.2014.07.009.
- Chang S. H. et al. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, N 50. — P. 38751–38755. doi: org/10.1074/jbc.C110.185777.
- Joshi S. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A // *Mol. Cell. Biol.* — 2011. — Vol. 31, N 17. — P. 3653–3669. doi: org/10.1128/MCB.05020-11.
- Konya V. et al. Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells // *J. Allergy ClinImmunol.* — 2018. — Vol. 141, N 1. — P. 279–292. doi: org/10.1016/j.jaci.2017.01.045.
- Smolders J. et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis // *PLoS One.* — 2009 . — Vol. 4. — Art. e6635. doi: org/10.1371/journal.pone.0006635.
- Smolders J. et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in multiple sclerosis // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5. — Art. e15235. doi: org/10.1371/journal.pone.0015235.
- Das M. et al. Effect of vitamin D supplementation on cathelicidin, IFN- $\gamma$ , IL-4 and Th1/Th2 transcription factors in young healthy females // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2014. — Vol. 68, N 3. — P. 338–343. doi: org/10.1038/ejcn.2013.268.
- Nodehi M. et al. Effects of vitamin D supplements on frequency of CD4+ T-cell subsets in women with Hashimoto's thyroiditis: a double-blind placebo-controlled study // *Eur. J. ClinNutr.* — 2019. — Vol. 73, N 9. — P. 1236–1243. doi: org/10.1038/s41430-019-0395-z.
- Kang S. W. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes FOXP3 expression via binding to vitamin D response elements in its conserved noncoding sequence region // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 288, N 11. — P. 5276–5282. doi: org/10.4049/jimmunol.1101211.
- Chambers E. S. et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in combination with transforming growth factor-beta increases the frequency of Foxp3(+) regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2 // *Immunology.* — 2014. — Vol. 143, N 1. — P. 52–60. doi: org/10.1111/imm.12289.
- Şıklar Z. et al. Regulatory T cells and vitamin D status in children with chronic autoimmune thyroiditis // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 8, N 3. — P. 276–281. doi: org/10.4274/jcrpe.2766.
- Urry Z. et al. The role of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells // *Eur. J. Immunol.* — 2012. — Vol. 42, N 10. — P. 2697–2708. doi: org/10.1002/eji.201242370.
- Ghoryani M. et al. Immunomodulatory vitamin D effects on regulatory T-cells and cytokines in an in vitro study on patients with systemic lupus erythematosus // *Food and Agricultural Immunology.* — 2016. — Vol. 27, N 3. — P. 377–387. doi: org/10.1080/09540105.2015.1109612.
- McGregor R. et al. An autocrine Vitamin D-driven Th1 shutdown program can be exploited for COVID-19 // *bioRxiv.* — 2020. doi: org/10.1101/2020.07.18.210161.
- Yegorov S. et al. Effects of vitamin D supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: analysis of data from a feasibility trial in Mongolia // *Front. Nutrition.* — 2019. — Vol. 6. — Art. 3. doi: org/10.3389/fnut.2019.00166.
- Kilick J. et al. Vitamin D/CD46 Crosstalk in Human T Cells in Multiple Sclerosis // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — Art. 598727. doi: org/10.3389/fimmu.2020.598727.
- Vanherwegen A. S. et al. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 453. — P. 52–67. doi:org/10.1016/j.mce.2017.04.018.
- Chen S. et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179, N 3. — P. 1634–1647. doi: org/10.4049/jimmunol.179.3.1634.
- Drozdenko G. et al. Impaired T cell activation and cytokine production by calcitriol-primed human B cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 2014. — Vol. 178, N 2.— P. 364–372. doi: org/10.1111/cei.12406.
- Heine G. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes IL-10 production in human B cells // *Eur. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 38, N 8. — P. 2210–2218. doi: org/10.1002/eji.200838216.
- Huang F. et al. Maternal vitamin D deficiency impairs Treg and Breg responses in offspring mice and deteriorates allergic airway inflammation // *Allergy Asthma ClinImmunol.* — 2020. — Vol. 14. — Art. 89. doi: org/10.1186/s13223-020-00487-1.
- Levine B. et al. Autophagy in immunity and inflammation // *Nature.* — 2011. — Vol. 469, N 7330. — P. 323–335. doi: org/10.1038/nature09782.
- Zheng T. et al. Increased interleukin-23 in Hashimoto's thyroiditis disease induces autophagy suppression and reactive oxygen species accumulation // *Front Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — Art. 96. doi: org/10.3389/fimmu.2018.00096.
- Jang W. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through induction of autophagy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2016. — Vol. 451, N 1.— P. 142–147. doi: org/10.1016/j.bbrc.2014.07.081.
- Zhao M. et al. Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus // *Am. J. Clin. Explmmunol.* — 2017. — Vol. 6, N 4.— P. 43–51.
- Tavera-Mendoza L. E. et al. Vitamin D receptor regulates autophagy in the normal mammary gland and in luminal breast cancer cells // *Proc Natl AcadSci U S A.* — 2017. — Vol. 114, N 11. — P. E2186–E2194. doi: org/10.1073/pnas.1615015114.
- Song Z. Vitamin D/VDRprotects against diabetic kidney disease by restoring podocytes autophagy diabetes // *Metab. Syndr. Obes.* —

2021. — Vol. 14. — P. 1681–1693. doi: org/10.2147/DMSO.S303018.
44. Hu F. et al. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on experimental autoimmune myocarditis in mice // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2016. — Vol. 38, N 6. — P. 2219–2229. doi: org/10.1159/000445577.
  45. Maciejewski A. et al. Assessment of vitamin D level in autoimmune thyroiditis patients and a control group in the Polish population // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 24. — P. 801–806. doi: org/10.17219/acem/29183.
  46. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis // *Hormones.* — 2016. — Vol. 15, N 3. — P. 385–393. doi: org/10.14310/horm.2002.1681.
  47. Metwalley K. A. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis // *J. Endocrinol. Invest.* — 2016. — Vol. 39, N 7. — P. 793–797. doi: org/10.1007/s40618-016-0432-x.
  48. Evliyaoglu O. et al. Vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a critical vitamin D level for this association? // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 7, N 2. — P. 128–133. doi: org/10.4274/jcrpe.2011.
  49. Planck T. et al. Vitamin D in Graves disease: levels, correlation with laboratory and clinical parameters, and genetics // *Eur. Thyroid J.* — 2018. — Vol. 7, N 1. — P. 27–33. doi: org/10.1159/000484521.
  50. Mangara S. et al. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross-sectional observational study // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* — 2019. — Vol. 23, N 1. — P. 35–39. doi: org/10.4103/ijem.IJEM\_183\_18.
  51. Shin D.Y. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis // *Yonsei Med. J.* — 2014. — Vol. 55, N 2. — P. 476–481. doi: org/10.3349/ymj.2014.55.2.476.
  52. Wang X. et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals // *Int. J. Endocrinol.* — 2015. — P. 285290. doi: org/10.1155/2015/285290.
  53. Çamurdan O. M. et al. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 25, N 5–6. — P. 467–470. doi: org/10.1515/jpem-2012-0021.
  54. Simsek Y. et al. Effects of vitamin D treatment on thyroid autoimmunity // *J. Res. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 21. — Art. 85. doi: org/10.4103/1735-1995.192501.
  55. Mazokopakis E. E. et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? // *Hell. J. Nucl. Med.* — 2015. — Vol. 18, N 3. — P. 222–227.
  56. Krysiak R. et al. The effect of vitamin D and selenomethionine on thyroid antibody titers, hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid function tests in men with Hashimoto's thyroiditis: A pilot study // *Pharmacol. Rep.* — 2019. — Vol. 71, N 2. — P. 243–247. doi: org/10.1016/j.pharep.2018.10.012.
  57. Krysiak R. et al. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in levothyroxine-treated women with Hashimoto's thyroiditis and normal vitamin D status // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2017. — Vol. 125, N 4. — P. 229–233. doi: org/10.1055/s-0042-123038.
  58. Anaraki P. V. et al. Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial // *J. Res. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 22. — Art 103. doi: org/10.4103/jrms.JRMS\_1048\_16.
  59. Chahardoli R. et al. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial // *Horm. Metab. Res.* — 2019. — Vol. 51, N 5. — P. 296–301. doi: org/10.1055/a-0856-1044.
  60. Cho Y. Y., Chung Y. J. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — Art. 16. doi: org/10.1038/s41598-019-55107-9
  61. Pratita W. et al. Efficacy of vitamin-d supplement on thyroid profile in children with Graves' disease // *Maced. J. Med. Sci.* — 2020. — Vol. 8. — P. 798-801. doi: org/10.3889/oamjms.2020.4790.
  62. Mirhosseini N. et al. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function-observations from a community-based program // *Endocrine.* — 2017. — Vol. 58, N 3. — P. 563–573. doi: org/10.1007/s12020-017-1450-y.
  63. Pludowski P. et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. J. Biol. Chem.* — 2018. — Vol. 175. — P. 125–135. doi: org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
  64. Ekwaru J. P. et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral Vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, N 11. — Art. e111265. doi: org/10.1371/journal.pone.01112.

## Витамин D и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (часть 2)

Н. В. Волкова<sup>1</sup>, А. В. Солнцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Республика Беларусь

Статья посвящена раскрытию механизмов, посредством которых витамин D способен модулировать воспалительный процесс при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Рецептор витамина D (VDR) экспрессируется во многих активированных иммунных клетках. Кальцитриол оказывает воздействие на моноциты и дендритные клетки, ингибируя выработку воспалительных цитокинов, дифференцировку и созревание антигенпрезентирующих клеток, что приводит к подавлению активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Установлена способность витамина D смещать дифференцировку CD4+ клеток в направлении фенотипов Т-хелперов 2 типа (Th1) и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и ингибировать развитие и активность Т-хелперов 17 (Th17) и 1 типа (Th1). В последние годы внимание исследователей привлекает регулирующее действие витамина D на баланс клеток Treg/Th17. Предполагается, что взаимная конверсия Th17 и Treg возможна благодаря тесной связи процессов дифференцировки этих клеток и наличия общего ключевого фактора развития — трансформирующего фактора роста-β (TGF-β). Решающую роль в передаче сигналов TGF-β играют белки семейства Smad, причем Smad3 имеет важное значение для Treg-клеток, тогда как Smad7 связан с провоспалительным фенотипом Т-клеток. Экспериментально установлена способность витамина D подавлять экспрессию Smad7, что в свою очередь способствует увеличению синтеза Smad3. Витамин D оказывает ингибирующее действие на экспрессию Th17-цитокинов и дифференцировку клеток Th17 в патогенный тип. Результаты ряда работ показали, что препараты холекальциферола благоприятно влияют на течение тиреоидной патологии, однако эти данные неоднозначны. Необходимы дальнейшие исследования по определению эффективности приема препаратов витамина D в профилактике и лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

**Ключевые слова:** витамин D, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, дендритные клетки, аутофагия

## Vitamin D and autoimmune thyroid diseases (part 2)

N. V. Volkava<sup>1</sup>, A. V. Solntsava<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus

The paper is devoted to the disclosure of mechanisms underlying the ability of vitamin D to modulate inflammatory processes in autoimmune thyroid diseases. Vitamin D receptor (VDR) was found to be expressed in many activated immune cells. Calcitriol affects monocytes and dendritic cells by inhibiting the production of inflammatory cytokines, it has effects on differentiation and maturation of antigen-presenting cells, resulting in the suppression of activation and proliferation of T-lymphocytes. Vitamin D was established to be able to shift the differentiation of CD4<sup>+</sup> cells towards type 2 Thelpers (Th2) and T-regulatory phenotypes and inhibit the development and activity of T-helpers of type 17 (Th17) and type 1 (Th1). In recent years, researchers have drawn attention to the regulatory effect of vitamin D on the balance of Treg/Th17 cells. It has been assumed that mutual Th17 and Treg conversion is feasible due to the tight relationship of the processes of differentiation of these cells and presence of the general key development factor – transforming growth factor $\beta$  (TGF $\beta$ ). Proteins of the Smad family play a crucial role in the transmission of TGF $\beta$  signals, and Smad3 is important for Treg cells, while Smad7 is associated with the proinflammatory phenotype of T cells. Experiments have established the ability of vitamin D to suppress Smad7 expression, thus promoting increased Smad3 synthesis. Vitamin D has an inhibitory effect on the expression of Th17 cytokines and the differentiation of Th17 cells into pathogenic types. Results of several investigations demonstrated that cholecalciferol preparations had a beneficial effect on thyroid pathology, but these data are ambiguous. Further research is needed to determine the effectiveness of vitamin D intake in the prevention and treatment of autoimmune thyroid disease.

**Keywords:** vitamin D, autoimmune thyroid diseases, Tlymphocytes, Blymphocytes, dendritic cells, autophagy.