

ЛЕКЦ, ТОЙМ, ЗӨВЛӨГӨӨ

Д аминдэм дархлаа тогтолцоонд оролцох нь

(Тойм өгүүлэл)

*Балжинням Т.¹, Батчимэг Б.¹, Золзаяа Д.¹, Ганчимэг Д.¹, Лхаасүрэн Н.¹,
Оюунгэрэл Г.¹, Мөнхцэцэг Б.¹, Халиун М.¹, Хулан Ө.¹, Билгүүн Э.¹, Батхшиг М.¹,
Тулгаа Л.¹, Билэгтсайхан Ц.^{1,2}, Мөнхбаяр С.¹, Мөнхтүвшин Н.¹, Мөнхбат Б.^{1,2}*

¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн

²Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

Цахим хаяг: baljinnyam.ims@mnums.edu.mn

Abstract**Involvement of Vitamin D in Immune system**

*Baljinnyam T.¹, Batchimeg B.¹, Zolzaya D.¹, Ganchimeg D.¹, Lkhaasuren N.¹,
Oyungerel G.¹, Munkhtsetseg B.¹, Khaliun M.¹, Khulan U.¹, Bilguun E.¹, Batkhishig M.¹,
Tulгаа L.¹, Bilegtsaikhan Ts.^{1,2}, Munkhbayar S.¹, Munkhtuvshin N.¹, Munkhbat B.^{1,2}*

¹Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T.

²Mongolian National University of Medical Sciences

e-mail: baljinnyam.ims@mnums.edu.mn

Research of function of vitamin D on immune system has been studying since the study revealed that vitamin D receptor is expressed on the surface of the immune cells. 1,2-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)₂D], physiologically active form, can be generated through hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)D], inactive form of vitamin D, in a liver, connecting with specific VDR make biological action. Vitamin D make different biological actions depends on connecting with different immunological cells. Some studies indicated that Vitamin D plays pivotal role in antibacterial innate immune responses through regulating reaction of the main cells as macrophages and dendritic cells. Moreover, calcitriol, the active form of vitamin D, is connected with VDRE, modulates the innate immune response through directly inducing expression of catelicithin and β -defensin as antimicrobial peptides, reducing secretion of IL-1b, IL-6, TNF-a, RANKL, COX-2 as proinflammatory cytokines and increasing production of IL-10, an anti-inflammatory cytokine. Vitamin D plays in proliferation and differentiation of T and B cells and regulates the activities of over 500 genes. Vitamin D differently impacts on per se stages of T cells' proliferation. Vitamin D indirectly mitigates the differentiation from immature B cells to plasma B cells while it directly impacts on regulation of overloaded production of antibodies in plasma B cells. In conclusion, vitamin D modulates the innate- and adaptive immune response through regulation on activation of APCells, proliferation and differentiation of immune cells, secretion of some antibacterial peptides.

Key words: Vitamin D, immune system, innate immune, adaptive immune

Pp. 51-59, Table-1, Figure-1, References-85

Оршил

Судлаачид дархлааны эсийн гадаргууд Д аминдэмийн хүлээн авуур (VDR-Vitamin D Receptor) илэрдгийг нээсэн үеэс эхлэн дархлааны тогтолцооны чинад дахь Д аминдэмийн үүргүүдийг илрүүлэн судалсаар байна [1-3]. Д аминдэм нь хүний биед кальцидиол буюу идэвхгүй (25-гидроксивитамин Д3 [25(OH)D]) хэлбэрээс элгэнд гидроксилжиж, кальцитриол буюу физиологийн идэвхит (1,2-дигидрокси витамин Д3 [1,25(OH)₂D]) хэлбэрт шилжиж, өөрийн өвөрмөц VDR-той холбогдон биологийн идэвхи үзүүлдэг (Зураг 1). VDR нь бөөмийн хүлээн авуурын бүлд хамаарагдах өндөр авцаал чанар бүхий бөөмийн VDR (nVDR) болон мембраны VDR (mVDR) гэсэн хоёр төрөлтэй [4]. Кальцитриолын транс- хэлбэр эсийн цитоплазмд чөлөөт орших nVDR-тай холбогдож кальцитриол-nVDR бүрдэл үүсгэдэг [4]. Уг бүрдэл нь RXR (retinoid X receptor) болон бусад хам эрчимжүүлэгчдийн оролцоотойгоор

ДНХ-ийн Д аминдэмийн идэвхжлийн хэсэгтэй (VDRE-VDR responsive element) холбогдож, дархлааны ба үрэвслийн эсүүдийн идэвхжил, өсөлт, ялгаран хөгжлийг зохицуулдаг өвөрмөц уургуудын геномын зохицуулгад оролцдог [5, 6]. Харин кальцитриолын цис- хэлбэр эсийн мембран эсвэл бөөмийн орчим байрлах mVDR-тай холбогдож калвеолин-1 (calveolin-1)-тэй нийлмэл бүрдэл үүсгэснээр эсийн дотоод дохиололын молекулууд (PKC, PI3K, MAPKs, STAT1, IKK β), түүнчлэн ионы сувганцарт нөлөөлж, үрэвслийн бай уургийг (IFN- α , TNF- α г.м) зүгшрүүлэх замаар геномын бус үйлдлийг үзүүлдэг [7]. Дархлааны эсүүдийн хөгжлийн үе шат бүрт VDR-ийн илрэлийн хэмжээ ялгаатай төдийгүй түүнээс кальцитриолын үйлдлийн хүч шууд хамааралтай [8]. Өвөрмөц дархлааны өсвөр Т эсэд VDR илрэл бага байдаг бол Т эс идэвхжихэд VDR-ийн илрэл үлэмж нэмэгддэг [9].

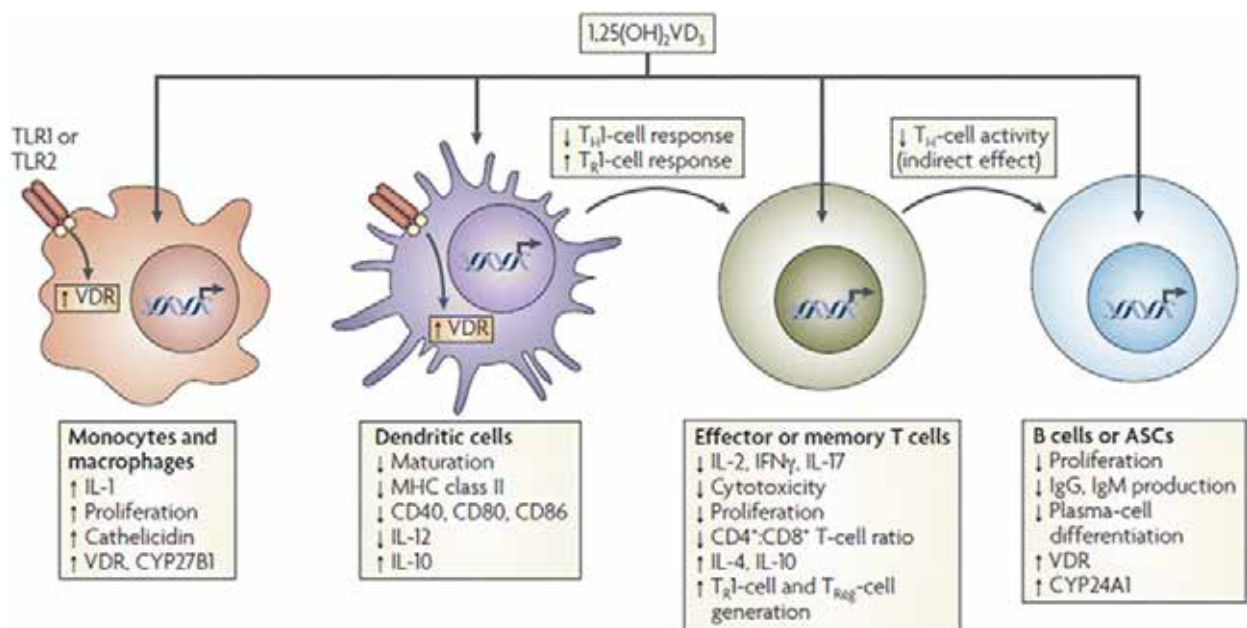


Figure 1. Potential mechanisms of vitamin D as immunomodulator: calcitriol affects several immune-cell types, including macrophages, dendritic cells (DCs), T and B cells [10].

Өвөрмөц бус дархлаа тогтолцоо

Сүүлийн жилүүдэд зарим эмгэгийн эмгэг жам, дархлааны урвалд Д аминдэмийн үзүүлэх нөлөө, учир битүүлэг үүргүүд бүрэн тайлагдаагүй, анхаарал татсан хэвээр байна. Харин Д аминдэм макрофаг, сэртэнт эс зэрэг түлхүүр эсүүдийн хариу урвалыг зохицуулж, зүгшрүүлэх замаар халдварын эсрэг өвөрмөц бус дархлааны тогтолцоонд чухал үүрэгтэй оролцдогийг хэд хэдэн туршилт судалгааны

явцад тогтоожээ. Эмгэгтөрөгчийн эсрэг өрнөх өвөрмөц бус дархлаа тогтолцоонд голлох үүрэгтэй оролцдог залгигч эсүүд бол моноцит, макрофаг юм [11]. Макрофаг эмгэгтөрөгчийг таньж, холбогдон залгиснаар, түүний мэдээллийг лимфоцитэд дамжуулж өвөрмөц дархлааг эхлүүлдэг нь нэгэнт тогтоогдсон [12] бөгөөд Д аминдэм нь моноцитын ялгаран хөгжлийг өдөөж, залгих чадвартай бие гүйцсэн эс болгон хөрвүүлнэ [13, 14]. Макрофаг идэвхжлийн үе шатаасаа хамааран, VDR, CYP27B1

зэрэг уургийг нийлэгжүүлж, эсийн дотор Д аминдэмийг их, бага хэмжээгээр идэвхжүүлэх (кальцидиол→кальцитриол) чадвартай байдаг [15, 16]. Кальцитриол VDR-тэй холбогдож RXR-тэй нийлэн эсийн удмын материалын VDRE хэсэгтэй холбогдож кателицидин, β -дефенсин зэрэг эмгэгтөрөгчийн эсрэг пептидийн нийлэгжлийг шууд өдөөх, IL-1b, IL-6, TNF-a, RANKL, COX-2 зэрэг үрэвслийн урьтал цитокины шүүрлийг бууруулах, үрэвслийн эсрэг цитокин IL-10 ялгарлыг ихэсгэх замаар өвөрмөц бус дархлааны хариу урвалыг зүгшрүүлдэг [17]. Тухайлбал, эмнэлзүйн судалгаагаар цусан дахь Д аминдэмийн түвшин хангалтгүй ба хангалттай бүлэгт Д аминдэмийн нэмэлт бүтээгдэхүүн хэрэглүүлэхэд Д аминдэм хангалтгүй бүлэгт *in vivo*-д TLR1, TLR2-оор (Toll Like Receptor) өдөөгдсөн кателицидиний нийлэгжил нэмэгдэж байжээ [18]. Энэхүү кателицидин уураг халдварын эсрэг дархлаанд чухал үүрэгтэй оролцдогийг хэд хэдэн туршилтын дүнд илрүүлжээ [19-22].

Харин үрэвслийн төгсгөлийн үе шатанд моноцитийн TLR2 ба TLR4 хүлээн авууруудын илрэлийг бууруулах замаар дохио дамжилтыг саатуулж өвөрмөц бус дархлааны идэвхжлийг зохистой түвшинд хадгалдаг байна [23]. Ийнхүү Д аминдэм нь эмгэгтөрөгчийн эсрэг моноцит, макрофагийн хариу үйлдлийг дэмжихээс гадна хэт идэвхжлийг хязгаарлах замаар өвөрмөц бус дархлаа тогтолцоог зохицуулах чухал холбогдолтой ажгуу.

Сэртэнт эс (Dendritic cell (DC)) нь өвөрмөц ба өвөрмөц бус дархлаа тогтолцоог холбох үүрэгтэй, мэргэшсэн эмгэгтөрөгч илчлэгч эс юм. Харьцангуй тогтвортой үед буюу үрэвслийн урвал явагдаагүй үед DC-ийг захын эдээс боловсроогүй (immature) төрхтэйгээр олж харж болно. Харин аливаа халдварын үед DC нь үүсгэгчийн гадаргуугийн загвар танигч хүлээн авуур (pattern recognition receptor-PRR) болон TLR-ийн тусламжтай идэвхжиж, дархлааны зүстөрхтэй болдог. Дархлааны зүстөрхийг эдийн тохиорооны иж бүрдэл агуулсан байдлаар I (MHC I) ба II (MHC II) гэж хуваадаг. Идэвхжиж, дархлааны зүстөрхтэй болсон DC тунгалгийн урсгалаар хоёрдогч тунгалаг төст эдэд очиж өсвөр Т эсийг эмгэгтөрөгч өвөрмөц Т гүйцэтгэгч эс болгодог [11]. Харин тэвчилт DC нь залуу, идэвхжээгүй хэлбэртэй, IL-10, TGF β мэт дарангуйлалын охь шүүрүүлэх, дархлаа зохицуулгын молекул илчлэх, зүстөрхтэй болж ирнэ [24-26]. Эдгээр тэвчилт DC, зохицуулагч Т эсийн ялгаран хөгжлийг өдөөж байдаг. Д

аминдэмээр үйлчлэхэд, тэвчилт зүстөрхтэй DC-д илүү нөлөөлж буйг тогтоосон [27]. Лангерхансын эс ашигласан *in vitro* туршилтаар кальцитриол түүний эсрэгтөрөгч илчлэх үйл ажиллагааг дарангуйлж байгааг илрүүлжээ [28]. Түүнчлэн, ижил төстэй судалгааны явцад кальцитриол нь DC-ийг идэвхжүүлж дархлаа зүстөрхтэй болохоос сэргийлж, Т эстэй үйлчлэхэд саад болох чадамжтайг тогтоожээ [29]. Ийнхүү Д аминдэм нь CYP27B1 ба VDR-ийн дутагдалтай хулгана ашигласан амьтны туршилтын явцад, DC тунгалагийн булчирхайд үлэмж хэмжээгээр хуримтлагдан, үйл ажилгааг гажуудуулж байгаа нь ажиглагдсан байна [30, 31].

Кальцитриолын DC-д нөлөөлөх гол молекуллаг механизм нь MHC II ангийн молекулын илрэл ба түүний CD40, CD80, CD86 зэрэг хам эрчимжүүлэгчийн нийлэгжлийг бууруулж, DC-д үрэвслийн эсрэг цитокин IL-10-ын нийлэгжлийг нэмэгдүүлэх замаар Th1 эсийг Th2 болох явцыг өдөөдөг явдал юм [32, 33]. Нэгтгэн дүгнэхэд Д аминдэм нарийн төвөгтэй генийн зохицуулгаар DC, макрофаг зэрэг эмгэгтөрөгч илчлэгч эсүүдийн хариу урвалд оролцдог байна.

Заяамал хөнөөгч (NK-Natural killer cell) эс нь бай эсийг үхүүлэх зорилгоор эсийн охь, эс задлах мөхлөг, Fas-хамааралт аяндаа мөхөл (апоптоз) зэрэг олон янзын механизм ашигладаг [34]. Мөн NK эс нь моноцит, нейтрофилийн адилаар гадаргуудаа VDR-ийг илчилдэг бөгөөд α -дефенсин, кателицидин зэрэг нянгийн эсрэг пептидүүдийг нийлэгжүүлдэг байна [35]. Эмнэлзүйн зарим судалгаагаар кальцитриол NK эсийн хөгжил [36], идэвхжил, эс хордуулах чадамж, ялгаран хөгжилд оролцдогийг тогтоожээ [37]. Тухайлбал, кальцитриол идэвхжсэн NK эсийн идэвхжил, эс хордуулах чадамж ба IFN ба IL2 нийлэгжилтийг дарангуйлдаг байна [38, 39].

Нейтрофил, эозинофил, базофил, шигүү мөхлөгт эсүүд нь моноцитийн адил гадаргуудаа VDR-ийг илрүүлдэг. Нейтрофил эс нь халдварын үед өөрийн залгих, хүчилтөрөгч урвалжит язгуурууд (ROS-Reactive oxygen species), нейтрофилийн эсийн гаднах хавх (NET-neutrophil extracellular traps)-ын тусламжтай эмгэгтөрөгчтэй тэмцдэг тэргүүн шугамын эс юм [40, 41]. Д аминдэмийн дутагдлын үед нейтрофилийн үйл ажиллагаа доголдож буйг судлан тогтоожээ. Тухайлбал, Д аминдэм агуулаагүй тэжээлээр хооллосон туршилтын амьтнаас нейтрофилийг ялгахад нүүн шилжих чадвар нь эрс буурсан байжээ [42]. Мөн эмнэлзүйн туршилтаар, нянгийн халдварын үед Д аминдэм нэмэлтээр хэрэглэсэн бүлэгт нейтрофилийн нянг үхүүлэх чадамж хяналтын

бүлгээс өндөр байгааг тогтоожээ [43]. Энэ нь кальцитриол кателицидин, дефенсины нийлэгжлийг өдөөж, IL1 β -ийг дарангуйлдагтай холбоотой юм [44].

Харин эозинофил, базофил эсүүдэд Д аминдэм хэрхэн нөлөөлдөг, зохицуулгад яаж оролцож буй талаарх судалгаа хангалтгүй, мэдээлэл харьцангуй хомс байна. Эозинофил харшлын үрэвслийн гол эс бөгөөд Д аминдэмийн дутагдлын үед эозинофил аяндаа идэвхижиж, харшил хүнд хэлбэрээр өрнөж байгаа нь ажиглагджээ [45]. Кальцитриол эозинофил эсийн IL-5 нийлэгжлийг бууруулж нүүн шилжих чадварыг дарангуйлдаг [46] ба үхжлийн болон эс хордуулах мөхлөгүүдийг ялгаралтыг саатуулах замаар хэт идэвхжлээс сэргийлдэг [45, 47].

Шигүү мөхлөгт эс нь IgE хамааралт үрэвслийн урвалд чухал үүрэгтэй[48]. Кальцитриол шигүү мөхлөгт эсийн илүү тогтвортой байдлыг хангах зохицуулгад оролцдог [49, 50]. Жишээлбэл, атопын дерматитийн үед Д аминдэм нэмж өгсөн өвчтөнүүдэд арьсны хаван, загатнаа эрс багассан байна. Мөн in vivo туршилтаар арьсны эд дэх үрэвслийн ба судас өргөсгөх ивлүүрүүд багасч IgE-хамааралт хариу урвал буурсан байна [49].

Өвөрмөц дархлаа тогтолцоо

Д аминдэм нь Т, В эсийн ялгаран хөгжил, өсөлтөнд оролцдог бөгөөд 500-аад генийн үйл ажиллагааг зохицуулдаг байна. Өвөрмөц дархлааны эсүүдийг дархлааны хариу урвал дахь оролцоогоор нь үрэвслийн урьтал (Th1, Th17) болон үрэвслийн эсрэг (Th2, Treg, Breg) эсүүд гэж хуваадаг. Th1, Th17 эсүүдийн хяналтгүй өсөлт, идэвхжлийн үед үрэвслийн урвал хэт ихээр нэмэгддэг бол Th2, Treg, Breg эсүүдийн идэвхжил нэмэгдэх үед дархлаа дарангуйлагдаж, халдварын эсрэг дархлаа сулардаг [51]. Хэвийн үед Д аминдэм DC-ийн бүрэн боловсролтыг дарангуйлснаар үрэвслийн урьтал Th1, Th17 эсийн идэвхжлийг бууруулж, үрэвслийн эсрэг Th2, Treg эсүүдийг нэмэгдүүлэх замаар дархлааны тэнцвэрт байдлыг хадгалдаг [52, 53].

Д аминдэм нь Т эсийн ялгаран хөгжлийн үе шат бүрт харилцан адилгүй нөлөө үзүүлдэг. Өсвөр Т эсэд VDR илэрдэггүй учир Д аминдэм тодорхой нөлөөгүй байдаг. VDR илэрч буй бусад Т эсүүдэд Д аминдэм дараах байдлаар зохицуулгын нөлөө үзүүлдэг. Өсвөр Т эсүүд эмгэгтөрөгчийн нөлөөгөөр T0 болж улмаар цааш эсийн охь ивлүүрийн нөлөөгөөр Th эсийн дэд бүлгүүд болон хөгждөг. Д аминдэм нь Th1 эс (IL-2, IFN- γ ,

TNF- α , IL-21), Th9 эс (IL-9), Th22 эсийн (IL-22) үрэвслийн урьтал цитокины шүүрлийг бууруулж, Th2 эсийн өдөөдөг (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) эсийн охь ивлүүрийг нэмэгдүүлдэг [54, 55].

Вида Шейх нарын судалгаагаар Д аминдэм нь CD4+ Т эсийн олшролыг дарангуйлж, CD4+ Т эсийн хориглогч PD1, PD-L1 болон CTLA4-ийн нийлэгжлийг эрчимжүүлж, үрэвслийн урьтал эсийн охь ивлүүрүүдийн (IFN- γ , IL-17, IL-22) нийлэгжлийг бууруулдаг болохыг тогтоосон байна [56]. Сүүлийн үед Д аминдэмийн дутагдал аутоиммуны эмгэг жамтай холбоотой байгаа талаар хэд хэдэн судалгаанд дурьджээ. Аутоиммуны эмгэгүүдийн үед эсийн дархлааны хариу урвалын тэнцвэр алдагддаг нь үрэвслийн Th1, Th17 эсүүдийн идэвхжил нэмэгдсэнтэй холбоотой [51] Эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар хэрлэг төст артрит болон түгээмэл чонон яр өвчнүүдийн үед Th17 эс болон түүний нэг төрөлд багтдаг шар усан давхаргын фибробластыг идэвхжүүлдэг CCR6+ санамжийн Th эсийн тоо өсгөх нөлөөтэйг илрүүлжээ. Харин цусанд кальцитриол хангалттай хэмжээнд байгаа үедээ Th17 эсийн IL17, IL17f болон IL22 зэрэг үрэвслийн урьтал эсийн охь ивлүүрүүдийн нийлэгжлийг хориглох замаар (хуулбарлалын илрэлийг дарангуйлахгүйгээр) хяналтгүй үрэвслийн процессоос сэргийлдэг ажээ [52]. Амьтанд хийсэн туршилт дээр кальцитриол Th2 эсэд шууд эсвэл шууд бусаар (ангиген илчлэгч эсээр дамжуулан) нөлөөлснөөр аутоиммуны эмгэгийн тавиланд эерэгээр нөлөөлж байгаа нь ажиглагдсан байна [57]. Мөн Th17 холбоот эсийн охь (IL-17A, IL-17F, IL-23), дохиололын молекулын (RORC, ROR γ t, CCR6) нийлэгшлийг бууруулснаар Th17 эсийн идэвхжил, ялгаран хөгжлийг дарангуйлж, аутоиммуны эмгэгээс сэргийлж байжээ [58]. Эдгээр үр дүн кальцитриол аутоиммун урвалыг дарангуйлж, аутоиммуны эмгэг жамд дархлаа зохицуулгын үүрэгтэй оролцдог болохыг харуулж байна. Түүнчлэн CCR6+ эсэд, VDR-RXR бүрдэл нь IL-17A промотортой холбогдогч NFAT-тай өрсөлдөх, Smad7-ийн нийлэгжлийг дарангуйлах, Runx1-ийг хориглох, FoxP3-ыг өдөөх зэрэг замуудаар IL-17A-ийн нийлэгжлийг дарангуйлдаг байна [59-61]. Тухайлбал, кальцитриол нь молекулын түвшинд FoxP3 генийн промотортой холбогдож FoxP3-ын нийлэгжлийг өдөөснөөр [59, 62] уг генийн мутацитай өвчтөнүүдэд аутоиммуны өвчний өвөрмөц IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) хам шинжийн илрэлийг дэврээдэг байна [12, 61]. Мөн VDR/RXR бүрдэл NFAT/AP-1 бүрдлийг саатуулснаар Th1 эсээс IL-2

ялгарлыг бууруулдаг ажээ [63]. IL-2-ын ялгарал буурснаар CD8+ Т болон NK эсийн эс хайлуулах үйл явцыг дарангуйлдаг ба өсвөр Т эсийн Th1 болон Th2 болж ялгаран хөгжих зохицуулга алдагддаг. Ингэснээр IL-2-ын хавдрын эс болон вирүсээр халдварлагдсан эсийг устгах үндсэн үүрэг алдагддаг[64]. Аливаа хавдрын өсөлт, идэвхжилд захын цусан дахь Т эсийн зүстөрх, үүрэг чухал байдаг [65, 66]. Д аминдэм хавдрын эсийн хөгжил, дахилт, судас үүсэлтийг дарангуйлж, эсийн аяндаа мөхлийг дэмжиж улмаар нас барах эрсдлийг бууруулж асан байна. Тухайлбал, туршилтын хулганад Д аминдэм (40IU) хоолонд нь нэмсэн бүлэгт хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад хавдрын хэмжээ 1.6 дахин буурсан байна. Мөн энэ бүлэгт CD8+ эсийн тоо, ялануяа CD44 эсийн хэмжээ илүү нэмэгдэж, CD62+ эсийн хэмжээ буурч байжээ [67]. Бусад Т эс, В эс, макрофагтай харьцуулахад VDR-ийн илрэл CD8+ Т эсэд өндөр байдаг ч Д аминдэм нь антиген өвөрмөц CD8+ Т эсийн идэвхжилд тодорхой нөлөө үзүүлдэггүй. Харин санамжит CD8+Т эс болон хөгжихийг бууруулдаг байна [68]. In vitro судалгаагаар Д аминдэм нь IFN-γ, IL2 эсийн охь ивлүүрийн нийлэгжлийг дарангуйлснаар CD4+ болон CD8+ эсүүдийн ялгаран хөгжлийг бууруулдаг [69, 70]. Тухайлбал, VDR тайрмал хулганы бүдүүн гэдэсний үрэвслийн үед IL2, IFN-γ, IL17 зэрэг эсийн охь ивлүүрийн нийлэгжил ихэсч CD8+Т эсийн тоо нэмэгдсэн байна [71].

Д аминдэм нь шууд бус замаар В эсийг плазмоцит В эс рүү ялгаран хөгжихийг бууруулдаг бол нөгөө талаар плазмоцит В эсэд эсрэгбиеийн хэт их нийлэгжлийг зохицуулах замаар шууд нөлөөлдөг [57]. Өөрөөр хэлбэл, Д аминдэм нь В эсийн гадаргуу дахь CD40-ийн дохиоллын

молекул NFκB-д нөлөөлснөөр санамжийн В эс, өдөөгдсөн санамжийн В эсийн ялгаран хөгжлийг дарангуйлдаг. Ингэснээр санамжийн В эс, аутоэсрэгбиеийн нийлэгжил, ауто идэвхит плазмоцит эсээр нөхцөлдөх аутоиммуны эмгэгт эерэг нөлөө үзүүлдэг [57, 72]. Түүнчлэн Д аминдэм нь зохицуулагч В (Breg) эсэд IL-10-ийн нийлэгжлийг нэмэгдүүлж ЕАЕ (Experimental autoimmune encephalomyelitis) эмгэгийн явцыг зөөлрүүлдэг байна. Мөн ЕАЕ бүхий хулганы загварт IL-10 болон IL-10R-ийг тайрч судлахад өмнөх дүн батлагджээ [73, 74]. В эсийн гадаргуу дахь CD40, IL-21, IgM-хүлээн авуурт өвөрмөц anti-CD40/IL-21 болон anti-IgM/anti-CD40/IL-21 зэрэг эсрэгбиеэр үйлчлэхэд VDR-ийн илрэл 3 дахин нэмэгдэж байжээ. Плазмоцит В эсэд VDR-ийн хэмжээ бага боловч Д аминдэмээр үйлчлэхэд В эсийн ялгаран хөгжил мөн IgA, IgE, IgG, IgM зэрэг эсрэгбиеийн нийлэгжилт буурсан байна [57, 75-80]. Гэсэн хэдий ч in vitro орчинд Д аминдэм нь В эсийн IgE нийлэгжлийг бууруулдаг бол in vivo судалгаанд В эсийн IgE нийлэгжлийг нэмэгдүүлж байжээ. АНУ болон Англид хийсэн судалгаанд бага ба өсвөр насны хүүхдүүд, насанд хүрэгсдэд Д аминдэм ба IgE-ийн түвшин урвуу хамааралтай байсан бол Солонгос улсад шууд хамааралтай байсан нь сонирхол татаж байна [80-84]. Зарим судалгаанд Д аминдэм В эсэд нийлэгждэг эсрэгбиеийн дэд хэв шинжүүд (IgA, IgE, IgG, IgM)-ийг бууруулах нөлөө үзүүлдэггүй атлаа аутоэсрэгбиеийн нийлэгжилд саатуулах нөлөө үзүүлж байгааг илрүүлжээ [85]. Дээрх судалгаанууд В эсээс ялгарах эсрэгбиеийн молекулын төрөл, нийлэгшлийн хэмжээнд Д аминдэмийн үзүүлэх нөлөөг лавшруулан судлах шаардлагатайг харуулж байна.

Table 1. Correlation of Vitamin D and Immune system

Cell type	Immunogenic function	Pathological reactions and diseases	Vitamin D specific action
Th1	Makes an inflammatory response, plays a pivotal role in protection of intracellular bacteria, viruses and cancer	Multiple sclerosis (MS), Type 1 diabetes (T1D)	Vitamin D reduces cytokines (IL-2, IFNγ, TNF-α) as transcription factor of Th1 cells, inhibits proliferation of Th1 cells
Th2	Supports differentiation of B cells and production of antibody	Asthma and other allergic diseases	increases the cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10), which induces the Th2 cells

Th17	Protects against the gut pathogens at mucosal barriers	Rheumatoid (RA), Psoriasis	Arthritis	Reduces the Th17 linked cytokines and cell signaling molecules such as IL-17, IL-23, RORC, RORyt and CCR6, lead to inhibit the activation and proliferation of the Th17
CD8+ T	Protects against intracellular pathogens such as viruses and bacteria	Multiple sclerosis (MS), systemic sclerosis (SSc), type 1 diabetes (T1D), Grave's disease (GD), systemic lupus erythematosus (SLE)		Vitamin D suppresses the expression of IFN- γ , TNF- α from cytotoxicity T cell and proliferation of CD8+T cells.
B	Produces antigen-specific immunoglobulin (Ig) against pathogens	multiple sclerosis (MS), rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus		Vitamin D reduces the differentiation from immature B cell to plasma B cells and regulates the over-expression of autoreactive immunoglobulin

Нэгтгэн дүгнэхэд, Д аминдэм нь эмгэгтөрөгч илчлэгч эсүүдийн идэвхжил, дархлааны эсүүдийн өсөлт, ялгаран хөгжил, эмгэгтөрөгчийн эсрэг зарим пептипүүдийн нийлэгжилт, охь, шүүрлийн ялгаралтад нөлөөлөх замаар өвөрмөц болон өвөрмөц бус дархлааны хариу үйлдлийг зүгшрүүлэх үүрэг гүйцэтгэдэг. Энэ нь эмнэлзүйд дархлаа, үрэвслийн урвал хэт идэвхжих, ялангуяа хэт мэдрэгшил, аутоиммуны эмгэгийн үед эерэгээр нөлөөлдөг болохыг харуулж байна.

Номзүй

1. Barbachano, A., et al., The endocrine vitamin D system in the gut. *Mol Cell Endocrinol*, 2017. 453: p. 79-87.
2. Charoenngam, N., A. Shirvani, and M.F. Holick, Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*, 2019. 10(6): p. 1082-1093.
3. Bikle, D.D., Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, 2014. 21(3): p. 319-29.
4. Mangelsdorf, D.J., et al., The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995. 83(6): p. 835-9.
5. Pike, J.W., et al., Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm*, 2016. 100: p. 21-44.
6. Meyer, M.B., N.A. Benkusky, and J.W. Pike, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induced histone profiles guide discovery of VDR action sites. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014. 144 Pt A: p. 19-21.
7. Pike, J.W., S.M. Lee, and M.B. Meyer, Regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in bone cells: exploiting new approaches and defining new mechanisms. *Bonekey Rep*, 2014. 3: p. 482.
8. Zhang, Y., et al., Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*, 2012. 188(5): p. 2127-35.
9. Baeke, F., et al., Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 2010. 10(4): p. 482-96.
10. Sintzel, M.B., M. Rametta, and A.T. Reder, Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*, 2018. 7(1): p. 59-85.
11. Groh, L., et al., Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*, 2018. 40(2): p. 203-214.
12. Trochoutsou, A.I., et al., Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem*, 2015. 15(11): p. 953-63.
13. Abe, E., et al., 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by a spleen cell-mediated indirect mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983. 80(18): p. 5583-7.
14. Abe, E., et al., Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981. 78(8): p. 4990-4.
15. Kreutz, M., et al., 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into

- macrophages. *Blood*, 1993. 82(4): p. 1300-7.
16. Koeffler, H.P., et al., gamma-Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985. 127(2): p. 596-603.
 17. Liu, P.T., et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006. 311(5768): p. 1770-3.
 18. Adams, J.S., et al., Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*, 2009. 182(7): p. 4289-95.
 19. Durr, U.H., U.S. Sudheendra, and A. Ramamoorthy, LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*, 2006. 1758(9): p. 1408-25.
 20. Gordon, Y.J., et al., Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res*, 2005. 30(5): p. 385-94.
 21. Nijnik, A. and R.E. Hancock, The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr Opin Hematol*, 2009. 16(1): p. 41-7.
 22. Nizet, V., et al., Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 2001. 414(6862): p. 454-7.
 23. Sadeghi, K., et al., Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*, 2006. 36(2): p.361-70.
 24. Svajger, U., N. Obermajer, and M. Jeras, Novel findings in drug-induced dendritic cell tolerogenicity. *Int Rev Immunol*, 2010. 29(6): p. 574-607.
 25. Maldonado, R.A. and U.H. von Andrian, How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells. *Adv Immunol*, 2010. 108: p. 111-65.
 26. Pulendran, B., H. Tang, and S. Manicassamy, Programming dendritic cells to induce T(H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol*, 2010. 11(8): p. 647-55.
 27. Everts, B. and E.J. Pearce, Metabolic control of dendritic cell activation and function: recent advances and clinical implications. *Front Immunol*, 2014. 5: p. 203.
 28. Dam, T.N., et al., The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 1996. 1(1): p. 72-7.
 29. Penna, G. and L. Adorini, 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*, 2000. 164(5): p. 2405-11.
 30. Enioutina, E.Y., D. Bareyan, and R.A. Daynes, TLR-induced local metabolism of vitamin D3 plays an important role in the diversification of adaptive immune responses. *J Immunol*, 2009. 182(7): p. 4296-305.
 31. Griffin, M.D., et al., Dendritic cell modulation by 1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(12): p. 6800-5.
 32. Takeda, M., et al., Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. 30(12): p. 2495-503.
 33. Penna, G., et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 2007. 178(1): p. 145-53.
 34. Zhang, C. and Z. Tian, NK cell subsets in autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 2017. 83: p. 22-30.
 35. Hock, A.D., Review: Vitamin D3 deficiency results in dysfunctions of immunity with severe fatigue and depression in a variety of diseases. *In Vivo*, 2014. 28(1): p. 133-45.
 36. Joshi, L., et al., Serum vitamin D levels and VDR polymorphisms (Bsm1 and FokI) in patients and their household contacts susceptible to tuberculosis. *Scand J Immunol*, 2014. 79(2): p. 113-9.
 37. Quesada, J.M., et al., Calcitriol effect on natural killer cells from hemodialyzed and normal subjects. *Calcif Tissue Int*, 1995. 56(2): p. 113-7.

38. Leung, K.H., Inhibition of human natural killer cell and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity and differentiation by vitamin D3. *Scand J Immunol*, 1989. 30(2): p. 199-208.
39. Al-Jaderi, Z. and A.A. Maghazachi, Effects of vitamin D3, calcipotriol and FTY720 on the expression of surface molecules and cytolytic activities of human natural killer cells and dendritic cells. *Toxins (Basel)*, 2013. 5(11): p. 1932-47.
40. Manda-Handzlik, A. and U. Demkow, Neutrophils: The Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*, 2015. 857: p. 51-60.
41. Manda, A., et al., Neutrophil extracellular traps in physiology and pathology. *Cent Eur J Immunol*, 2014. 39(1): p. 116-21.
42. Hoe, E., et al., Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection. *Nutrients*, 2016. 8(12).
43. Subramanian, K., P. Bergman, and B. Henriques-Normark, Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils. *J Innate Immun*, 2017. 9(4): p. 375-386.
44. Takahashi, K., et al., Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2002. 24(3): p. 335-47.
45. Lu, H., et al., Vitamin D-deficiency induces eosinophil spontaneous activation. *Cell Immunol*, 2017. 322: p. 56-63.
46. Hiraguchi, Y., et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates functional C-x-C chemokine receptor type 4 expression in human eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012. 158 Suppl 1: p. 51-7.
47. Ethier, C., et al., Calcitriol Reduces Eosinophil Necrosis Which Leads to the Diminished Release of Cytotoxic Granules. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016. 171(2): p. 119-129.
48. Wang, X.S., et al., Functional characterization of human mast cells cultured from adult peripheral blood. *Int Immunopharmacol*, 2006. 6(5): p. 839-47.
49. Yip, K.H., et al., Mechanisms of vitamin D(3) metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(5): p. 1356-64, 1364 e1-14.
50. Liu, Z.Q., et al., Vitamin D contributes to mast cell stabilization. *Allergy*, 2017. 72(8): p. 1184-1192.
51. Damoiseaux, J., Regulatory T cells: back to the future. *Neth J Med*, 2006. 64(1): p. 4-9.
52. Peelen, E., et al., Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*, 2011. 10(12): p. 733-43.
53. Chang, S.H., Y. Chung, and C. Dong, Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem*, 2010. 285(50): p. 38751-5.
54. Romagnani, S., Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*, 2006. 36(11): p. 1357-66.
55. Boonstra, A., et al., 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*, 2001. 167(9): p. 4974-80.
56. Sheikh, V., et al., Vitamin D3 inhibits the proliferation of T helper cells, downregulate CD4(+) T cell cytokines and upregulate inhibitory markers. *Hum Immunol*, 2018. 79(6): p. 439-445.
57. Chen, S., et al., Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007. 179(3): p. 1634-47.
58. Abbas, A.K., K.M. Murphy, and A. Sher, Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 1996. 383(6603): p. 787-93.
59. Pulendran, B. and D. Artis, New paradigms in type 2 immunity. *Science*, 2012. 337(6093): p. 431-5.
60. Aujla, S.J., et al., IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*, 2008. 14(3): p. 275-81.
61. Spach, K.M. and C.E. Hayes, Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*, 2005. 175(6): p. 4119-26.
62. Hanwell, M.D., et al., Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminform*, 2012. 4(1): p. 17.
63. Gombart, A.F., et al., Low plasma level of

- cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*, 2009. 48(4): p. 418-24.
64. Balkhi, M.Y., et al., T cell exhaustion and Interleukin 2 downregulation. *Cytokine*, 2015. 71(2): p. 339-47.
65. Melichar, B., et al., Mitogen-induced lymphocyte proliferation and systemic immune activation in cancer patients. *Tumori*, 1996. 82(3): p. 218-20.
66. Melichar, B., et al., CD4+ T-lymphocytopenia and systemic immune activation in patients with primary and secondary liver tumours. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001. 61(5): p. 363-70.
67. Karkeni, E., et al., Vitamin D Controls Tumor Growth and CD8+ T Cell Infiltration in Breast Cancer. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 1307.
68. Veldman, C.M., M.T. Cantorna, and H.F. DeLuca, Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*, 2000. 374(2): p. 334-8.
69. Mahon, B.D., et al., The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*, 2003. 89(5): p. 922-32.
70. Thien, R., et al., Interactions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 116(3): p. 683-9.
71. Chen, J., D. Bruce, and M.T. Cantorna, Vitamin D receptor expression controls proliferation of naive CD8+ T cells and development of CD8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunol*, 2014. 15: p. 6.
72. Geldmeyer-Hilt, K., et al., 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF-kappaB activation in human naive B cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011. 407(4): p. 699-702.
73. Spach, K.M., et al., IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006. 177(9): p. 6030-7.
74. Fillatreau, S., et al., B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*, 2002. 3(10): p. 944-50.
75. Lemire, J.M., et al., 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*, 1984. 74(2): p. 657-61.
76. Chen, W.C., B. Vayuvegula, and S. Gupta, 1,25-Dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of human B cell differentiation. *Clin Exp Immunol*, 1987. 69(3): p. 639-46.
77. Provvedini, D.M., et al., 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*, 1986. 136(8): p. 2734-40.
78. Iho, S., et al., The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro immunoglobulin production in human B cells. *J Immunol*, 1986. 136(12): p. 4427-31.
79. Hartmann, B., et al., Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy*, 2011. 66(4): p. 540-8.
80. Heine, G., et al., 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol*, 2002. 32(12): p. 3395-404.
81. Matheu, V., et al., Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(3): p. 585-92.
82. Gupta, A., et al., Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184(12): p. 1342-9.
83. Sharief, S., et al., Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(5): p. 1195-202.
84. Kang, J.W., et al., The association between serum vitamin D level and immunoglobulin E in Korean adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014. 78(5): p. 817-20.
85. Peelen, E., et al., Relatively high serum vitamin D levels do not impair the antibody response to encapsulated bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013. 32(1): p. 61-9.