

ВИТАМИН D-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА: НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Приходченко Н.Г.¹, Шуматова Т.А.¹, Зернова Е.С.¹, Коваленко Д.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: kate-zer№ va@mail.ru

За последние десятилетия были накоплены данные о плеiotропном действии витамина D на разнообразные процессы в организме человека благодаря открытию рецептора витамина D (VDR) и фермента, активирующего витамин D, – 1- α -гидроксилазы (CYP27B1). Появление полногеномных подходов к профилированию экспрессии генов привело к идентификации многочисленных генов-мишеней, регулируемых VDR и участвующих в регуляции гомеостаза организма. Кроме этого, витамин D играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа и поддержании состоятельности кишечного барьера, укрепляя межклеточные соединения. Данный обзор посвящен витамин D-зависимым механизмам регуляции проницаемости кишечного барьера в норме и его роли в формировании аллергических заболеваний. В дополнение к установленному VDR-зависимому моделированию кишечной проницаемости особое внимание уделено противовоспалительной активности VDR. Несмотря на значительный прогресс в изучении метаболизма витамина D, механизмы передачи сигналов витамина D/VDR через тканевые барьеры остаются недостаточно ясными. Потенциальные противовоспалительные и иммунорегуляторные VDR-зависимые механизмы требуют дальнейшего изучения, в том числе при нарушении формирования иммунологической толерантности и развитии аллергических заболеваний. Дальнейшие исследования многочисленных функций витамина D/VDR позволят получить новые терапевтические мишени для профилактики и лечения заболеваний с нарушенными барьерными функциями и повышенной проницаемостью кишечного барьера.

Ключевые слова: витамин D, рецептор витамина D, VDR, синдром повышенной проницаемости эпителиального барьера, кишечный барьер, плотные контакты, иммунологическая толерантность, пищевая аллергия.

VITAMIN D-DEPENDENT MECHANISMS OF INTESTINAL BARRIER PERMEABILITY REGULATION: NEW ASPECTS IN THE FOOD TOLERANCE AND FOOD ALLERGY FORMATION. LITERATURE REVIEW

Prikhodchenko N.G.¹, Shumatova T.A.¹, Zer№ va E.S.¹, Kovalenko D.V.¹

¹Pacific state medical university Ministry of Health of Russia, Vladivostok, e-mail: kate-zer№ va@mail.ru

Over the past decades, data have been accumulated on the pleiotropic effects of vitamin D on a variety of processes in the human body. It was thanks to the discovery of the vitamin D receptor (VDR) and the enzyme that activates vitamin D 1- α -hydroxylase (CYP27B1). The advent of genome-wide approaches to profiling gene expression has led to the identification of numerous target genes regulated by VDR and involved in the regulation of body homeostasis. In addition, vitamin D plays a key role in regulating the immune response and maintaining the integrity of the intestinal barrier by strengthening intercellular junctions. This review is devoted to vitamin D-dependent mechanisms of the intestinal barrier permeability regulation and its role in the development of allergic diseases. In addition to the established VDR-dependent modeling of intestinal permeability, special attention is paid to the anti-inflammatory activity of VDR. Despite significant progress in the study of vitamin D metabolism, the mechanisms of vitamin D/VDR signaling across tissue barriers remain poorly understood. Potential anti-inflammatory and immune regulatory VDR-dependent mechanisms require further study, including in violation of the formation of immune logical tolerance and the development of allergic diseases. Further studies of the multiple functions of vitamin D/VDR will provide new therapeutic targets for the prevention and treatment of diseases with impaired barrier functions and increased permeability of the intestinal barrier.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor, VDR, epithelial barrier leak syndrome, intestinal barrier, tight junctions, immune logical tolerance, food allergy.

В последние десятилетия молекулярно-генетические особенности метаболизма витамина D привлекают внимание многих исследователей [1–4]. Библиометрический анализ, проведенный X. Luo с соавторами (2022) с 2012 по 2022 год [1], продемонстрировал ежегодное

увеличение количества таких публикаций – со 131 в 2012 г. до 266 в 2021 г., при этом исследования охватывали 72 научных направления, среди которых лидировали Иммунология (337 статей, 20,35%) и Молекулярная биология (179 статей, 10,81%). Следует отметить, что в последние годы количество научных публикаций значительно выросло именно в этих областях, что обусловлено описанием иммуномодулирующей активности витамина D [2].

Цель исследования: получить информацию о возможном участии витамин D-зависимых механизмов в формировании иммунологической толерантности и ее нарушений при синдроме повышенной эпителиальной проницаемости и пищевой аллергии.

Материалы и методы исследования

Поиск научной информации проводили в отечественной (E-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection). Ключевые слова: «витамин D», «рецептор витамина D», VDR, «синдром повышенной проницаемости эпителиального барьера», «кишечный барьер», «плотные контакты», «иммунологическая толерантность», «пищевая аллергия» – были подобраны с учетом контент-анализа статей, представленных в международных базах научного цитирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Традиционно роль витамина D рассматривалась в регулировании гомеостаза кальция и костного метаболизма [3]. Витамин D, поступающий с пищей или синтезируемый в эпидермисе из 7-дегидрохолестерина, должен быть модифицирован для получения биологически активного метаболита: путем постепенного гидроксирования ферментом 25-гидроксилазой (CYP2R1) он превращается в 25-гидроксиколекальциферол (25(OH)D), а затем регидроксилируется ферментом 1- α -гидроксилазой (CYP27B1) в 1,25-дигидроксиколекальциферол (1,25(OH)₂D), активный метаболит, выполняющий многочисленные функции [5, 6].

Попав в общий кровоток, витамин D связывается со своим сывороточным носителем, белком, связывающим витамин D [4, 7]. Связывающий витамин D белок является генетически старейшим членом семейства альбуминоидов (включая альбумин, α -фетопротейн и афамин, все они участвуют в транспорте жирных кислот или гормонов). Этот белок имеет единственный сайт связывания для всех метаболитов витамина D и имеет высокое сродство к 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, тем самым создавая большой пул циркулирующего 25(OH)D, что предотвращает быстрый дефицит витамина D. Связывающий витамин D белок в высокой степени экспрессируется в печени и экспортируется в кровеносную систему. Связывающий витамин D белок содержит 474 аминокислоты, из которых 16 N-концевых аминокислот функционируют как сигнальный пептид. Он может быть гликозилирован в разной степени в зависимости от генотипа. У человека ген экзона GC/DBP 13 расположен на 4q13.3.

Связывающий витамин D белок генетически очень полиморфен с тремя частыми аллелями (DBP/GC 1f, 1s и 2), но в общей сложности известно более 120 различных вариантов, но его последствия для здоровья не изучены. Наиболее распространенные полиморфизмы: rs4588 и rs7041 в гене белка, связывающего витамин D, могут коррелировать с различиями в статусе витамина D в сыворотке крови. Интересно, что ни у мышей с DBP +/-, ни у мышей с DBP-- не было выявлено каких-либо скелетных аномалий или проблем с балансом кальция и фосфатов [4, 7]. Эти данные свидетельствуют о том, что следовые количества свободных метаболитов и/или повышенная локальная конверсия 25(OH)D в 1,25(OH) 2D достаточны до тех пор, пока достаточное количество субстрата 25(OH)D доступно для хозяина, а функция белка, связывающего витамин D, заключается в поддержании стабильного резервуара циркулирующих внеклеточных метаболитов витамина D.

Большинство биологических действий 1,25(OH)2D опосредуются рецептором витамина D (VDR), членом надсемейства стероидных/тиреоидных рецепторов. VDR функционирует как лиганд-индуцированный фактор транскрипции, регулирующий скорость экспрессии генов, участвующих не только в контроле кальциевого гомеостаза и ремоделирования костей, но также в иммуномодуляции, контроле секреции гормонов, ингибировании роста клеток и индукции клеток.

VDR является членом суперсемейства транскрипционных факторов ядерных рецепторов, которые после связывания с активной формой витамина D и ретиноидным X-рецептором перемещаются в ядро, где могут в течение нескольких часов или дней плейотропно регулировать транскрипцию генов-мишеней, чувствительных к витамину D [8]. Примерно 3% всего генома человека прямо или косвенно регулируются системой витамина D [8], что предполагает участие витамина D и VDR в патогенезе многих заболеваний. Кроме того, локализация VDR на клеточной мембране способствует быстрому (от нескольких секунд до нескольких минут) негеномному мембрано-опосредованному эффекту активных метаболитов 1,25(OH)2D [9].

Известно, что превращение 25(OH)D в 1,25(OH)2D происходит главным образом в почках с помощью фермента CYP27B1, стимулируемого паратиреоидным гормоном; однако гидроксилирование может осуществляться в других клетках и тканях. Циркулируя в крови, 1,25(OH)2D связывается со специфическим рецептором витамина D (VDR), который был обнаружен во многих тканях организма: в костях (остеобласты и хондроциты), мышцах, жировой ткани, коже, эпителии, почках, поджелудочной железе, гипофизе, а также в иммунных клетках (Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, натуральных киллерах и антигенпрезентирующих клетках (АПК)) [10]. Примечательно, что наиболее сильно индуцированный ген-мишень 1,25D кодирует именно CYP24A1 – фермент, который

инициирует катаболизм как 25D, так и 1,25D, и, таким образом, действует как физиологическая петля отрицательной обратной связи. Метаболиты витамина D обладают антипролиферативным, регуляторным и противовоспалительным действием, участвуют в защитных процессах против индуцированного повреждения и окислительного стресса [11] и индуцируют клеточно-специфические противоопухолевые эффекты [12].

Смена парадигмы в восприятии физиологической роли витамина D началась с открытия того, что CYP27B1 широко экспрессируется в тканях, которые не связаны с гомеостазом кальция [11]. Точно так же широко экспрессируется рецептор витамина D (VDR) [10]; его широкая экспрессия наряду с выражением CYP27B1 сильно затрагивает физиологическую роль локально продуцируемого 1,25D, действующего внутриклеточным или паракринным образом. Важно отметить, что, в отличие от почечной 1 α -гидроксилазы, активность CYP27B1 в этих клетках регулируется иммунными входами, такими как ИФН- γ , а также агонистами PRR, такими как TLR. Наиболее важный вывод, свидетельствующий о том, что передача сигналов 1,25D способствует врожденному иммунитету, был сделан в результате исследования, в котором исследователи стимулировали макрофаги человека липопептидным лигандом 19-кДа гетеродимеров TLR1 и TLR2 (TLR2/1), что приводило к индукции экспрессии VDR и CYP27B1 и усилению эндогенной продукции 1,25D из циркулирующего 25D [6]. Аналогичным образом, запуск рецепторов TLR4 через передачу сигналов липополисахаридов (ЛПС) также повышал экспрессию CYP27B1 [12].

В последние годы доказано, что влияние витамина D на функцию иммунной системы многогранно [1, 2, 4], отсутствие механизмов обратной связи в иммунных клетках позволяет генерировать высокие концентрации кальцитриола, необходимые для иммунной регуляции. Так, витамин D препятствует пролиферации и дифференцировке В-клеток, секреции иммуноглобулинов [13]. Он ингибирует пролиферацию Т-клеток и способствует индукции Т-регуляторных клеток [14]. В результате происходит угнетение продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-17 и IL-21, и индукция противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и др. [15]. Это приводит к сбалансированному Th1/Th2 ответу. Моноцитарная продукция воспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и TNF α , ингибируется в присутствии витамина D [16]. Доказано, что витамин D активирует NK-клетки и NKT-клетки, модулируя секрецию цитокинов, таких как IFN- γ и IL-4, с одновременным подавлением активации макрофагов. Кроме этого, витамин D ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12 и TNF- α) моноцитами, сдерживает дифференцировку и созревание дендритных клеток со сниженной экспрессией молекул MHC класса II, костимулирующих молекул и IL-12, важных для аутоотолерантности [16].

Исследования последних лет установили, что дендритные клетки могут использовать витамин D для программирования T-клеток. Более того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ также может напрямую взаимодействовать с дендритными клетками и влиять на их миграцию, способность инструктировать T-клетки и, как следствие, инициировать, регулировать или подавлять иммунные ответы [16].

Эти результаты послужили основой для проведения дальнейших клинических и эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между витамином D и распространенностью и тяжестью многих аутоиммунных и онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, а также аллергических заболеваний [1, 5]. Проведенные исследования также показали, что витамин D играет важную роль и в регуляции проницаемости кишечного барьера, что вызывает особый интерес в контексте формирования пищевой толерантности и пищевой аллергии.

Недавно описанная «гипотеза эпителиального барьера» подчеркивает, что факторы окружающей среды часто оказывают пагубное воздействие на эпителиальные барьеры кожи, дыхательных путей и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [17]. Существуют неоспоримые сходства в структуре и функции различных эпителиальных барьеров, обеспечивающие единые патогенетические механизмы формирования atopических расстройств, включая atopический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР), бронхиальную астму (БА), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) и пищевую аллергию (ПА) в результате взаимодействия между поврежденным эпителием и иммунными клетками [5, 8, 18]. Повышение проницаемости кишечного барьера играет особую роль и влияет на иммунитет дистальных органов, в том числе респираторной системы, способствуя формированию коморбидных заболеваний и усиливая модулирование иммунных реакций самого желудочно-кишечного тракта [19].

Кишечный барьер должен уравнивать противоположные функции – обеспечивать избирательный транспорт питательных веществ, а также формировать целостный барьер, который ограничивает свободный обмен других веществ через парацеллюлярное пространство. Решающим фактором для реализации этих свойств является состоятельность апикального соединительного комплекса. Эта структура, впервые описанная в 1963 г. [20], состоит из трех соединений, которые известны как плотное соединение (*zonula occludens*), сращенное соединение (*zonula Adidas*) и десмосома (слипающееся пятно). Плотное соединение (плотные контакты, *Tight junctions*, TJ) образуются рядом белков, включая клаудины, окклюдин, соединительные молекулы адгезии (JAM), трицеллюлин и белки цитоплазматических бляшек, например белки *zonula occludens* (ZO), такие как ZO-1, ZO-2 и ZO-3 [21]. Эти белки взаимодействуют с актиновым цитоскелетом, что имеет решающее

значение для поддержания структуры плотных контактов и целостности эпителиального барьера. В ряде исследований выявили нарушения состояния плотных контактов кишечника и дисрегуляцию компонентов TJ-комплекса, включая работу окклюдина, клаудинов и молекул адгезии при различных заболеваниях кишечника [21]. В экспериментальных моделях на животных, а также в клинических исследованиях пищевая аллергия описывалась как процесс, связанный с явным нарушением функции кишечного барьера и повышенной кишечной проницаемостью [21].

Исследования последних лет доказали роль витамина D в индукции экспрессии окклюдина, ZO-1, ZO-2 и трицеллюлина. Так, в экспериментальном исследовании [20] эпителиальные клетки имели повышенную трансэпителиальную резистентность, пониженную проницаемость для инулина и повышенный уровень окклюдина при культивировании с 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃. Авторы продемонстрировали, что обработка 1,25(OH)₂D₃ сама по себе снижала трансэпителиальную резистентность в культивируемых эпителиальных клетках кишечника и защищала клетки от повышения проницаемости, вызванной декстрансульфатом натрия (DSS) *in vitro*.

Другими исследователями было продемонстрировано, что белки TJ, такие как ZO-1, активируются в энтероцитах с помощью 1,25(OH)₂D₃. В экспериментальной модели колита мыши, лишенные VDR, были более восприимчивы к повреждению по сравнению с мышами VDR⁺ [22]. Согласно генетическим исследованиям, VDR является транскрипционным фактором, регулирующим гены многих белков TJ, включая клаудин-2, -5, -12 и -15 в эпителиальных клетках кишечника [22]. Например, последовательность функционального элемента ответа на витамин D (AGATAACAAGGTCA) идентифицирована в промоторе гена клаудина-5. Делеция VDR снижала уровни мРНК и белка клаудина-5, а активация VDR увеличивала экспрессию клаудина-5 [23]. Эти данные указывают на то, что VDR может играть критическую роль в гомеостазе слизистого барьера, сохраняя целостность соединительных комплексов и способность к заживлению эпителия толстой кишки [24].

Передача сигналов VDR также очень важна для регуляции других путей пролиферации и противовоспалительных реакций в кишечном барьере [25]. Гены-мишени VDR включают гены предшественника антимикробного пептида (AMP) кателицидина (LL-37), β-дефензина, регулятора аутофагии ATG16L1, и регулятора пролиферации Axin1, в дополнение к генам клаудина-2, -5, -12 и -15 [26].

Вполне возможно, что эпителиальный VDR может регулировать воспаление кишечника, регулируя выработку антимикробных пептидов в колоноцитах и энтероцитах. Кроме того, эпителиальная передача сигналов VDR может также регулировать аутофагию – еще одно молекулярное событие, которое связано с нарушением кишечного барьера и развитием

хронического аллергического воспаления [27]. Действительно, известно, что сверхэкспрессия VDR также ингибирует выработку эпителиальных воспалительных цитокинов в моделях воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), что может оказывать значительное влияние на течение воспаления толстой кишки [5]. Воспалительные цитокины, продуцируемые эпителиальными клетками, оказывают аутокринное и паракринное действие в толстой кишке. VDR физически взаимодействует с NF-κBp65 и транскрипционно регулирует IκBα, выполняя противовоспалительную функцию и подавляя воспалительные цитокины [23].

W. Liu с соавторами (2013) в своем исследовании показали, что эпителиальная передача сигналов VDR ингибирует апоптоз эпителиальных клеток кишечника, подавляя белок PUMA (p53 Upregulated Modulator Of Apoptosis, про-апоптотический протеин из семейства Bcl-2) [5]. Известно, что повышенный апоптоз эпителия кишечника нарушает барьер слизистой оболочки и увеличивает ее проницаемость. В экспериментальных моделях колита у мышей, лишенных VDR, был обнаружен обширный апоптоз колоноцитов, сопровождающийся надежной индукцией PUMA и активацией каспазы 3, но эпителиальная экспрессия hVDR заметно подавляла апрегуляцию PUMA и активацию каспазы 3, что приводило к снижению апоптоза ИЕС [5]. Поскольку PUMA является ключевым индуктором апоптоза эпителия кишечника, был исследован молекулярный механизм, посредством которого 1,25 (ОН)2D3-VDR подавляет его экспрессию. В клетках HCT116 1,25 (ОН)2D3 ингибировал TNF-α-индуцированную активность белка PUMA и его промотора, ослаблял индуцированную ИККβ экспрессию белка PUMA, ингибировал активность ИКК-киназы, индуцированной TNF-α, и нарушал TNF-α-индуцированное связывание p65 с сайтом PUMA κB. Важно отметить, что экспрессия hVDR в эпителиальных клетках кишечника существенно ингибировала активность киназы ИКК в слизистой оболочке толстой кишки у мышей, а также ингибировала индукцию PUMA и активацию каспазы 3. Эти данные подтверждают, что передача сигналов VDR подавляет эпителиальную активность NF-κB in vivo, обеспечивая механистическое понимание функции эпителиальной передачи сигналов VDR в гомеостазе кишечного барьера.

Заключение

Таким образом, не вызывают сомнения участие витамина D в регуляции проницаемости кишечного барьера и его роль в поддержании гомеостаза кишечника. В дополнение к установленной VDR-зависимой регуляции плотных соединений большое значение для формирования иммунологической толерантности имеет противовоспалительная активность VDR. Потенциальные противовоспалительные и иммунорегуляторные VDR-зависимые механизмы требуют дальнейшего изучения, в том числе при нарушении формирования иммунологической толерантности и развитии аллергических заболеваний. Большинство представленных исследований были проведены на клеточных линиях в эксперименте на

животных. Необходимы крупномасштабные и хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования, чтобы подтвердить эти результаты *in vivo*, исследовать оптимальный режим приема витамина D и определить пациентов, которые получают наибольшую пользу от его добавок. Эти данные впоследствии могут быть использованы для разработки диагностических и терапевтических стратегий, использующих белки T_H в качестве клинических биомаркеров для раннего выявления аллергических заболеваний и формирования групп риска, а витамин D – для профилактики и лечения аллергических заболеваний.

Список литературы

1. Luo X., Deng Y., He W. Visual analysis of the research trend and status on the association between vitamin D and immunity: From 2012 to 2021 // *Front Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 1000400. DOI: 10.3389/fnut.2022.1000400.
2. Bouillon R., Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020. P. 198:105563. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105563.
3. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions // *Endocr. Rev.* 2018. Vol. 40. P. 1109–1151. DOI: 10.1210/er.2018-00126.
4. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2017. Т. 20. № 3. С. 90-101. DOI 10.14341/osteo2017390-101.
5. Liu W., Chen Y., Golan M.A., Annunziata M.L., Du J., Dougherty U., Kong J., Musch M., Huang Y., Pekow J., Zheng C., Bissonnette M., Hanauer S.B., Li Y.C. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 9. P. 3983-3996. DOI: 10.1172/JCI658.
6. Bishop E.L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J.H. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory // *JBMR Plus.* 2021. Vol. 5(1). P. e10405. DOI: 10.1002/jbm4.10405.
7. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021. Т. 76. № 1. С. 103-110. DOI 10.15690/vramn1396.

8. Modarresi-Ghazani F., Hejazi M.E., Gharekhani A., Entezari-Maleki T. Role of Vitamin D in Cardiovascular Disease // Arch. Iran. Med. 2016. Vol. 19. P. 359–362. DOI: 10.3390/endocrines2040037.
9. Chen J., Doroudi M., Cheung J., Grozier A.L., Schwartz Z., Boyan B.D. Plasma Membrane Pdia3 and VDR Interact to Elicit Rapid Responses to $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ // Cell. Signal. 2013. Vol. 25. P. 2362–2373. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.07.020.
10. Taha R., Abureesh S., Alghamdi S., Hassan R.Y., Cheikh M.M., Bagabir R.A., Almoallim H., Abdulkhaliq A. The Relationship between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? // Int. J. Gen. Med. 2021. Vol. 14. P. 3849–3870. DOI: 10.2147/IJGM.S317421.
11. Chaiprasongsuk A., Janjetovic Z., Kim T.K., Tuckey R.C., Li W., Raman C., Panich U., Slominski A.T. CYP11A1-derived vitamin D(3) products protect against UVB-induced inflammation and promote keratinocytes differentiation // Free Radic. Biol. Med. 2020. Vol. 155. P. 87–98. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.016.
12. Slominski A.T., Li W., Kim T.K., Semak I., Wang J., Zjawiony J.K., Tuckey R.C. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015. Vol. 151. P. 25–37. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.010.
13. Rolf L., Muris A.-H., Hupperts R., Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2014. Vol. 1317. P. 84–91. DOI: 10.1111/nyas.12440.
14. Silalahi E.R., Wibowo N., Prasmusinto D., Djuwita R., Rengganis I., Mose J.C. Decidual dendritic cells 10 and CD4(+)CD25(+)FOXP3 regulatory T cell in preeclampsia and their correlation with nutritional factors in pathomechanism of immune rejection in pregnancy // J. Reprod. Immunol. 2022. Vol. 154. P. 103746. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103746.
15. Mousa A., Misso M., Teede H., Scragg R., de Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: Protocol for a systematic review // BMJ Open. 2016. Vol. 6. P. e010804. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010804.
16. Bscheider M., Butcher E.C. Vitamin D immune regulation through dendritic cells Immunology. 2016. Vol. 148. P. 227–236. DOI: 10.1111/imm.12610.
17. Celebi Sozener Z., Ozdel Ozturk B., Cerci P., Turk M., Akin B.G., Akdis M., Altiner S., Ozbey U., Ogulur I., Mitamura Y., Yilmaz I., Nadeau K., Ozdemir C., Mungan D., Akdis C.A. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease // Allergy. 2022. Vol. 77. No 5. P. 1418-1449. DOI: 10.1111/all.15240.
18. Sugita K., Soyka M.B., Wawrzyniak P., Rinaldi A. Outside-in hypothesis revisited: the role of microbial, epithelial, and immune interactions // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2020. Vol. 125. No 5. P. 517-527. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.016.

19. Chunxi L., Haiyue L., Yanxia L., Jianbing P., Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence // *J. Immunol. Res.* 2020. Vol. 2020. P. 1-12. DOI: 10.1155/2020/2340670.
20. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions // *Anim. Sci. J.* 2020. Vol. 91. № 1. P. e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
21. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеец А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019. Т.78. № 4. С. 5-9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9.
22. Sun J., Zhang Y. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease // *Cells.* 2022. Vol. 11. № 7. P. 1129. DOI: 10.3390/cells11071129.
23. Zhang Y., Wu S., Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers // *Tissue Barriers.* 2013. Vol. 1. № 1. P. e23118. DOI: 10.4161/tisb.23118.
24. Bakke D., Chatterjee I., Agrawal A., Dai Y., Sun J. Regulation of Microbiota by Vitamin D Receptor: A Nuclear Weapon in Metabolic Diseases // *Nucl. Recept. Res.* 2018. Vol. 5. P. 101377. DOI: 10.11131/2018/101377.
25. Wu S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Zhou D., Petrof E.O., Claud E.C., Chen D., Chang E.B., Carmeliet G., Sun J. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis // *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 1082–1094. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307436.
26. Jin D., Zhang Y.G., Wu S., Lu R., Lin Z., Zheng Y., Chen H., Cs-Szabo G., Sun J. Vitamin D receptor is a novel transcriptional regulator for Axin1 // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 165. P. 430–437. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.002.
27. Ismailova A, White J.H. Vitamin D, infections and immunity // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022. Vol. 23. № 2. P. 265-277. DOI: 10.1007/s11154-021-09679-5.