

РЕЗЮМЕ

ЦИРКУЛІРУЮЩІЕ ИММУНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЯМИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЕННЫХ РЕГИОНАХ УКРАИНЫ

*Хоменко И.М., Кузнецова Л.В., Назаренко А.П.,
Бондаренко Т.Н., Назар О.В.*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Проведено исследование взрослого населения в возрасте от 16 до 52 лет в наиболее загрязненных регионах Волынской, Ривненской и Житомирской областей Украины. Установлено, что у больных с эндокринными заболеваниями, которые проживают в радиоактивно загрязненных регионах Украины, прослеживаются изменения показателей иммунитета за счет проявлений аутоиммунного процесса (циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)) и показателей фагоцитарной активности моноцитов. Было показано наиболее выраженное увеличение низкомолекулярных и среднемолекулярных ЦИК. После проведенного традиционного лечения показатели низкомолекулярных и высокомолекулярных ЦИК оставались вероятно высокими. Для уменьшения воспалительного процесса рекомендовано использовать иммунорегулирующую терапию с помощью трансфер факторов, которые способствуют выведению ЦИК с организма человека.

Ключевые слова: циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарная активность моноцитов, эндокринная система.

SUMMARY

CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AND PHAGOCYtic ACTIVITY OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH ENDOCRINE, WHO LIVES IN UKRAINE RADIOACTIVE CONTAMINATION

*Khomenko I.M., Kuznetsova L.V., Nazarenko A.P.,
Bondarenko T.N., Nazar O.V.*

National Medical Academy of Postgraduate Education
b P.L. Shupyk

A study have been held among adults aged from 16 to 52 years, in the most polluted regions of Ukraine, such as Volyn, Rivne, Zhytomyr regions. It was found that among patients with endocrine disorders who live in radioactively contaminated regions of Ukraine, traces changes of indices of immunity due to manifestations of autoimmune process (circulating immune complexes (CIC)) and indicators of the phagocytic activity of monocytes. The most pronounced increase of middle and low-molecular CEC is also has been shown. After a performance of traditional treatment of low molecular weight and high CEC were still probably high. To reduce the inflammatory process recommended to use immunocorrective therapy with transfer factors that contribute to the removal of the CEC with the human body.

Keywords: circulating immune complexes, the phagocytic activity of monocytes, the endocrine system.

УДК 616.-018.73-092:612.017.1

ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ ІМУНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ПРИ НЕДОСТАТНІЙ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D₃

КУРЧЕНКО А.І., КОМІСАРЕНКО Ю.І., АНТОНЕНКО О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

В останні роки велика увага дослідників приділяється з'ясуванню ролі вітамінів у регуляції імунної системи організму. Особливо інтенсивно накопичуються дані про участь у цьому процесі активних метаболітів вітаміну D₃. Вітамін D₃ отримав постійно зростаючу увагу дійсно завдяки його плеiotропній дії на багато хронічних захворювань – рак, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, аутоімунні та неврологічні захворювання. Опубліковані данні, що свідчать про його вплив на більше ніж 900 генів [1].

Важливість регуляторного впливу вітаміну D на клітини імунної системи отримує дедалі зростаючу високу оцінку в перебігу останніх 10 років у зв'язку з відкриттям рецепторів (VDR) і ключа до вітаміну D метаболізующих ферментів, що експресуються клітинами імунної системи. До-

слідження на тваринах, ранні епідеміологічні та клінічні спостереження підтвердили потенційну роль вітаміну D у підтримці збалансованого імунного статусу.

Вітамін D належить родині стероїдних гормонів і має їх ядерний рецептор. Вітамін D має дві форми: холекальциферол (вітамін D₃) і ергокальциферол (вітамін D₂). Обидві форми (D₃, D₂) можна знайти в продуктах або харчових домішках; і тільки вітамін D₃ синтезується в шкірі. Превітамін D₃ сформований з 7-дігідрохолестерола (також відомого як про-вітамін D₃) в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання з довжиною хвилі 290-315 нм. Превітамін D₃ швидко проходить термічно індуквану ізомеризацію і формує D₃.

Функцією вітаміну D₃ є регулювання кальцієвого гомеостазу і, отже, підтримка структу-

ри кістки. Виявлення рецепторів до вітаміну D (VDR) в клітинах імунної системи і присутність $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ гідроксилази в дендритних клітинах (ДК) і макрофагах свідчить про те, що місцево виробляється $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який має регуляторні ауто-і паракринні властивості на місці запалення. Для синтезу активних форм вітаміну D_3 необхідна 1α -гідроксилаза, яка каталізує конверсію $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Дія $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опосередковується зв'язуванням з рецептором VDR, який діє як фактор транскрипції, що модулює експресію генів тканина специфічним чином. Рецептор VDR є членом суперсімейства стероїд / гормон ядерного транскрипційного чинника і конституційно представлений у різних імунних клітинах. На Т-клітинах, в період зниження їх активності, експресується низька кількість VDR, що регулюється наступною активацією. Відзначено, що активна форма вітаміну D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, має імуносупресивну дію і впливає на патогенез Т хелпер 1 - опосередкованих аутоімунних захворювань, включаючи аутоімунні запальні захворювання кишківника і експериментальний аутоімунний енцефаломієліт [2].

Класичною функцією вітаміну D - є збільшення всмоктування кальцію в кишківнику, регулюючи деякі транспортні білки в тонкому кишківнику. Однак, інші клітини, включаючи клітини

імунної системи, володіють 1α -ОНазою і VDR і, таким чином, можуть синтезувати гормональну форму вітаміну D з циркулюючого $25(\text{OH})\text{D}_3$ і, у зв'язку з цим важливо відзначити, що екстра-ренальна 1α -гідроксилаза діє інакше у відповідь на паратгормон, кальцій і фосфор, ніж ниркова 1α -гідроксилаза. Зокрема, екстра-ренальна 1α -гідроксилаза не регулюється паратгормоном і, тому, секреція $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ залежить від концентрації субстрату - $25(\text{OH})\text{D}_3$. Визначення рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ вважається індикатором стану забезпеченості організму вітаміном D [3].

Відомим є той факт, що низький рівень вітаміну D_3 сприяє розвитку низки аутоімунних захворювань. Епідеміологічні дослідження довели, що вітамін D-дефіцитний статус асоціюється з цукровим діабетом типу 1 та типу 2 [4,5]. Більше того, проспективні дослідження демонструють, що вітамін D-дефіцит може сприяти появі порушеної толерантності до глюкози та навіть цукрового діабету [6,7]. А при наявності останнього призводить до його декомпенсації. Абсолютна більшість хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу мешканців Києва має знижений рівень $25\text{OH}\text{D}_3$, при цьому визначається різний ступінь дефіциту вітаміну D_3 як виражений (≤ 50 нмоль/л), так і помірний (51 – 75 нмоль/л) [8].

Класифікація ступеня забезпеченості вітаміном D (Gomez A.C., 2003, Michae F., 2007, ODS/NIH conf., 2007 p.)

№ п/п	Концентрація $25\text{OH}\text{D}_3$		Діагноз
	нг.мл ⁻¹	нмоль.л ⁻¹	
1.	> 40,0 - 100	> 100,0-250	Норма
2.	60,0 -90,0	150,0 - 225,0	Оптимальний рівень
3.	31,0 -<40,0	77,5 -<100,0	D – гіповітаміноз
4.	16,0 -<30,0	40,0 -<75,0	D - вітамінна недостатність
5.	<15,0 (<20,0)	<37,5 (<50,0)	D - вітамінний дефіцит
6.	>300,0	>750,0	D – гіпервітаміноз
7.	>100,0	>250,0	Гарантія широкого кола безпеки

Метою нашого дослідження було визначення рівня фонові концентрації цитокінів у хворих цукровим діабетом типу 1 та 2 на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D_3 .

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами були проаналізовані дані досліджень хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 1 та 2 у віці ≥ 20 років. Пацієнти проходили лікування у стаціонарних відділеннях міського Центру ендокринології та обміну речовин.

Обстежені хворі з ЦД 1 та 2-го типу мали знижений рівень вітаміну D_3 та склали дві групи по 25 і 30 пацієнтів відповідно. Всім хворим визначався рівень цитокінів Th1- профілю (ІНФ- γ , TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12), Th2 - профілю (ІЛ-4, ІЛ-5), а також ІЛ-10 та ІЛ-17.

Аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик показників (P), середніх величин (середньої арифметичної - X) та оцінки їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення - σ).

Оцінка статистичної значимості різниці між порівнюваними групами за досліджуваними показниками проводилась з використанням критерія Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Статистична значимість результатів оцінювалась при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень свідчать про те, що серед обстежених хворих на цукровий діабет типу 1 – 56% мали виражений дефіцит вітаміну D₃, а інші – 44% помірний гіповітаміноз. Серед усіх хворих на ЦД типу 1 мінімальний рівень вітаміну D₃ визначався при важкому ступені захворювання і складав 39,3±5,8. Теж саме спостерігалось у хворих з 2 типом діабету, де рівень вітаміну D₃ був найменшим при важкій формі і визначався ще меншою кількістю вітаміну D

35,7±6,4. А відсоток хворих з вираженим дефіцитом D₃ склав – 55%.

Серед усіх пацієнтів з ЦД типу 1 рівень 25 (ОН) D₃ в середньому склав 50,7±6,5 нмоль/л, а хворі з ЦД типу 2 мали в середньому – 46,5±6,5 нмоль/л. Ці показники є дуже низьким, враховуючи, що нормальний рівень вітаміну дорівнює 75-100 нмоль/л.

В таблиці 1 представлені дані, що свідчать про те, що при порівнянні показників стану вуглеводного обміну в групах хворих з цукровим діабетом 1 та 2 типів з різним дефіцитом вітаміну D₃, існує інверсивна асоціація між рівнем вітаміну D₃ та HbA1c. Найвищі рівні глікемії натще та значно збільшений HbA1c відмічались в групі хворих з вираженим дефіцитом 25(ОН)D₃. При цьому різниця в рівні компенсації діабету в групах з вираженим і помірним дефіцитом вітаміну D₃ була достовірною.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка показників стану вуглеводного обміну в групах хворих цукровим діабетом з різним дефіцитом вітаміну D₃ ($x \pm \sigma$), нмоль/л

Тип діабету	Показники	Рівні 25 (ОН) D		Оцінка p
		до 50	до 75	
1	HbA1c	9,1±1,1	8,4±0,91	p=0,003*
	глікемія	8,1±0,95	7,8±0,93	p=0,15
2	HbA1c	10,2±1,1	9,6±1,0	p=0,01*
	глікемія	9,7±1,08	9,05±0,95	p=0,006*

Примітка: p - оцінка значимості різниці за критерієм Манна Уїтні; p<0,05

Як свідчать дані представлені на рис. 1- 9 , у хворих на цукровий діабет типу 1 зі зниженим рівнем в крові вітаміну D₃ визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цито-

кінів Th₁- профілю (INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th₂ - профілю (IL-4, IL-5 (p= 0,101)), а також IL-10 та IL-17.

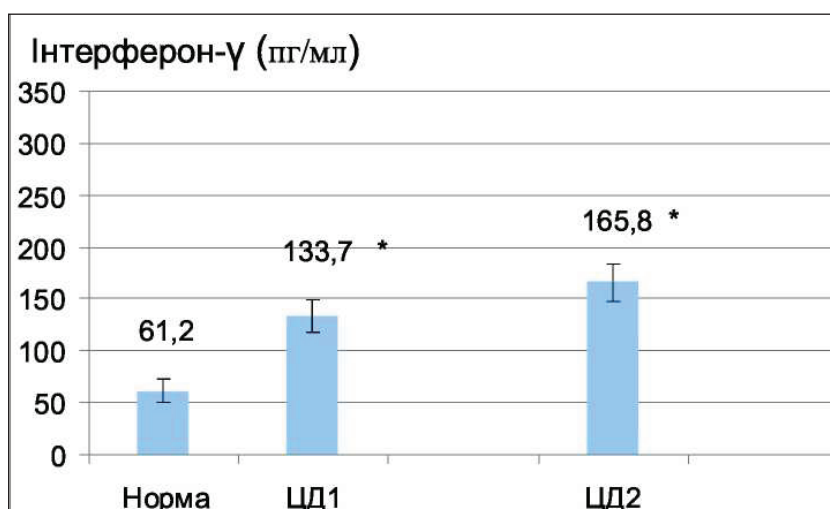


Рис. 1. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IFN- γ) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

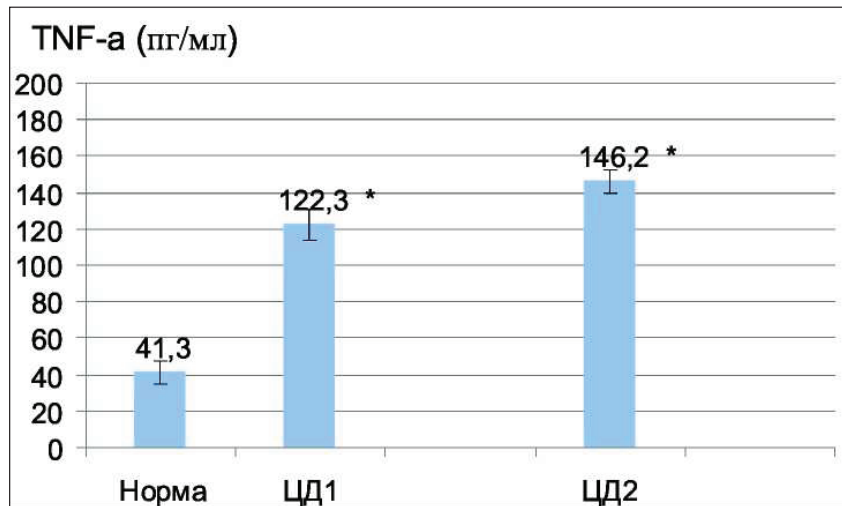


Рис. 2. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (TNF-a) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

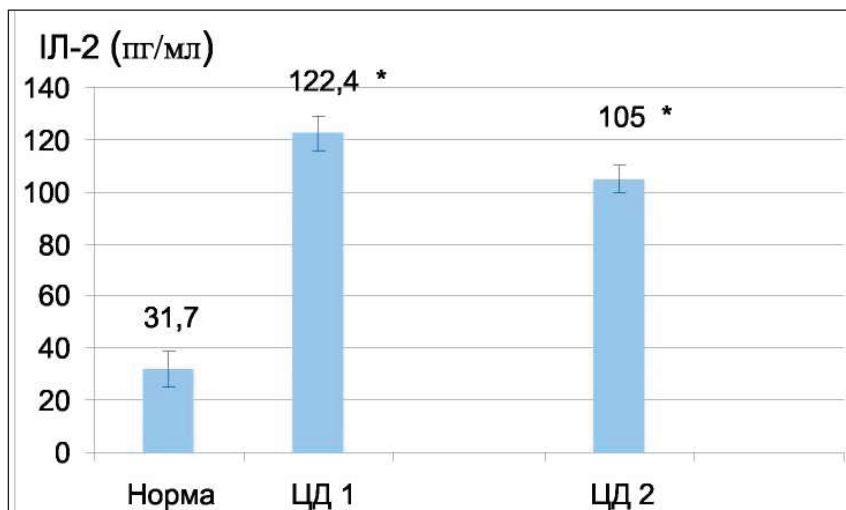


Рис. 3. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-2) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

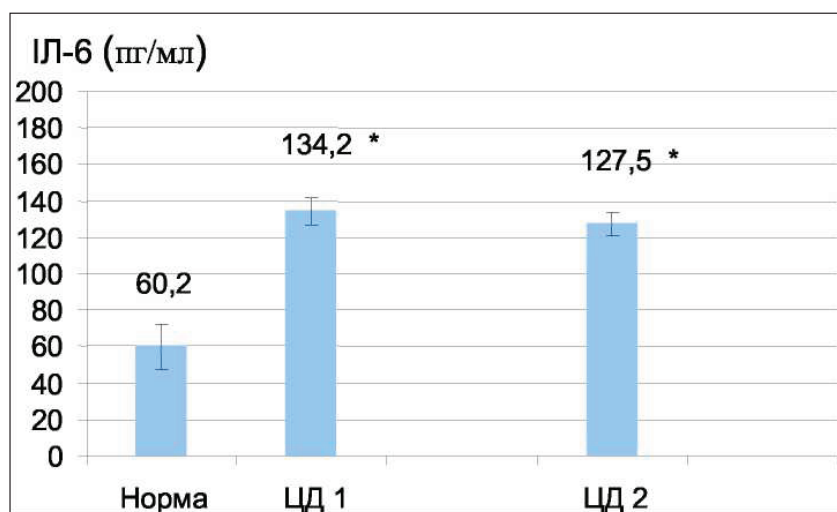


Рис. 4. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-6) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

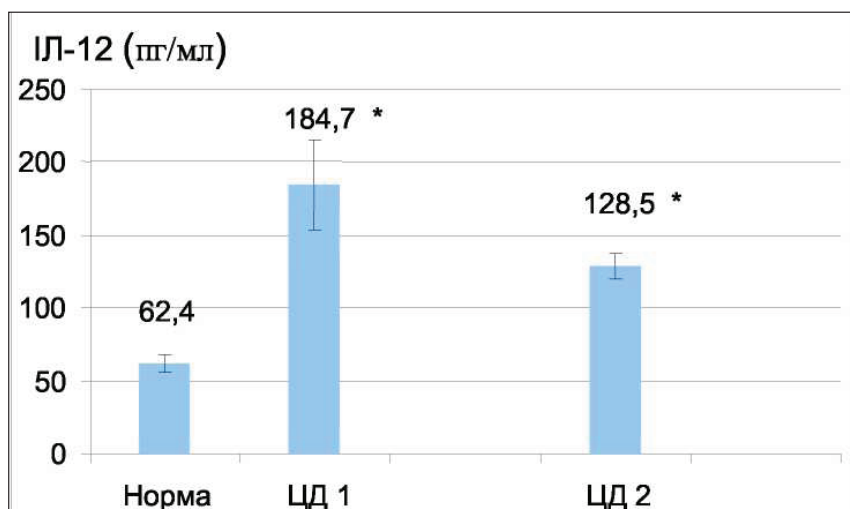


Рис. 5. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-12) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

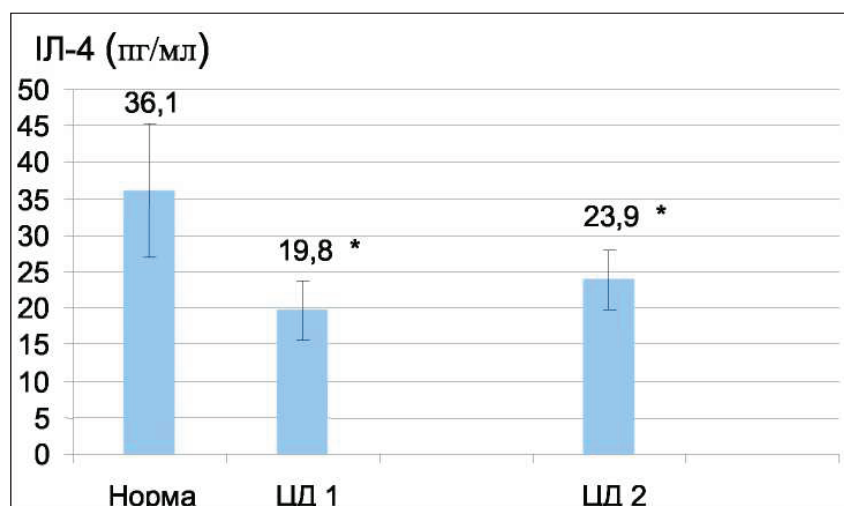


Рис. 6. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-4) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p< 0.05, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

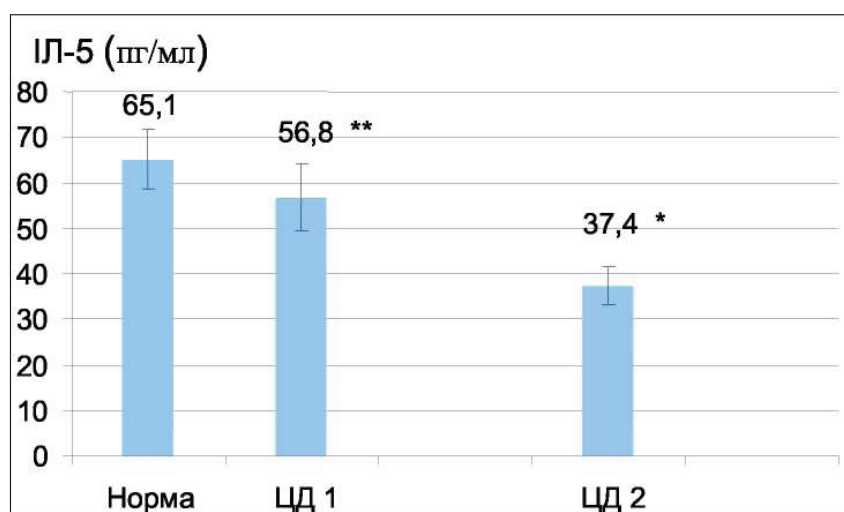


Рис. 7. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-5) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.0001, ** p=0.101, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

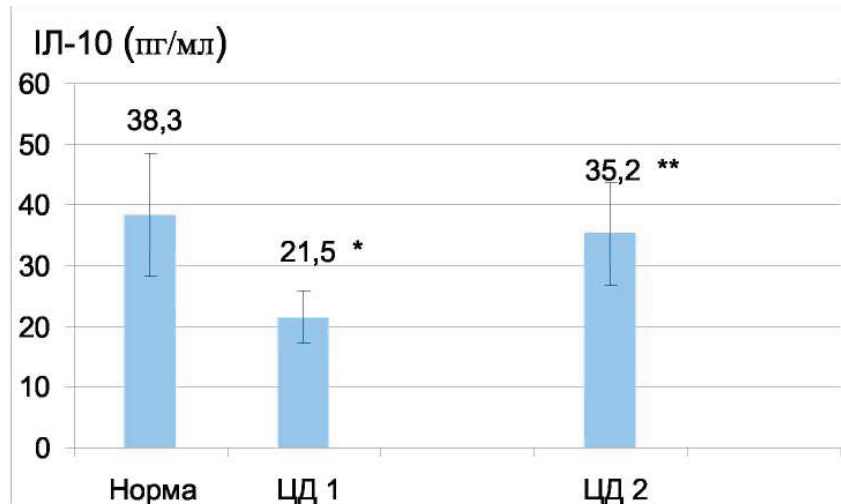


Рис. 8. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-10) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (* p=0.003, ** p=0.63 оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

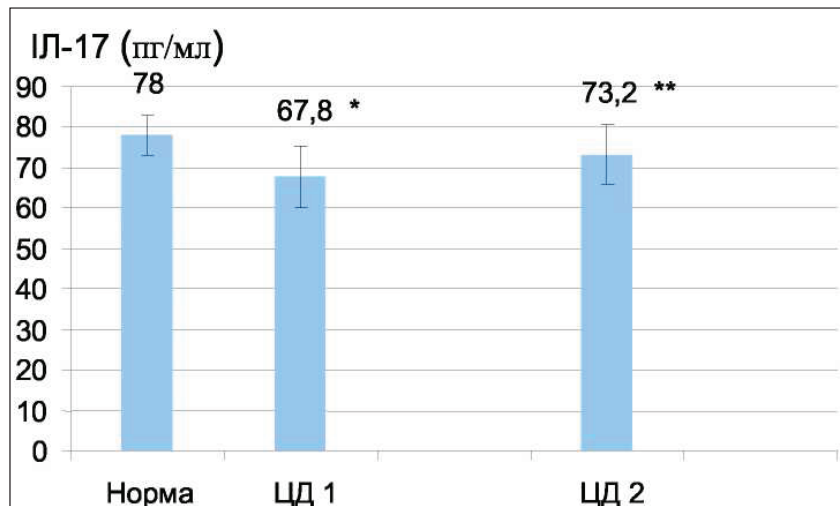


Рис. 9. Оцінка співвідношення рівня цитокіну (IL-17) у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі недостатнього забезпечення вітаміном D₃ з нормою (*p< 0.05, ** p=0.28, оцінка за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Данні представлені на рис. 1 – 9, свідчать про те, що у хворих на цукровий діабет типу 2 зі зниженим рівнем в крові вітаміну D₃ визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁- профілю (INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th₂ - профілю (IL-4, IL-5), а також IL-10 та IL-17, рівні яких зменшувались, але зміни були недостовірні (p=0,633, p=0,279).

ВИСНОВКИ

У хворих на цукровий діабет як типу 1, так і типу 2 зі зниженим рівнем в крові вітаміну D₃ визначалось достовірне збільшення фонові концентрації цитокінів Th₁- профілю (INF γ ,

TNF α , IL-2, IL-6, IL-12) та зменшення рівня концентрації цитокінів Th₂ - профілю (IL-4, IL-5), а також IL-10 та IL-17. Це свідчить про наявність дисбалансу в імунному статусі пацієнтів, що підтримує автоімунний запальний процес та створює умови для прогресування захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diane L. Kamen. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity / Diane L. Kamen, Vin Tangpricha // J. Mol. Med. – 2010. - № 88. – P. 441– 450.

2. *Peterlik M.* Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology / M. Peterlik, H.S. Cross // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – № 63. – P. 1377–1386.
3. *Holick M.F.* Diabetes and the vitamin D connection / M.F. Holick // *Curr Diab. Rep.* – 2008. – № 8. – P. 393-398.
4. *Mattila C.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes / C.Mattila, P.Knekt, S Mannisto., H Rissanen, A.Laaksonen, J.Montonen, A.Reunanen // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 2569-2570.
5. *Forouhi N.G.* Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000 / N.G. Forouhi, J. Luan, A. Cooper, B.J. Boucher, N.J.Wareham // *Diabetes*. – 2008. – № 57. – P. 2619-2625.
6. *Pittas A.G.* The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J.Lau, F.B. Hu, B. Dawson-Hughes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. –P. 2017-2029.
7. *Scragg R.* Serum 25-hydroxy vitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27. – P. 2813-2818.
8. *Комісаренко Ю. І.* Рівень вітаміну D та його асоціація з A1c у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва / Ю.І. Комісаренко, О.В. Антоненко // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 40-43.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D₃

Курченко А.И., Комиссаренко Ю.И. Антоненко О.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Представлены данные об уровне фоновой концентрации цитокинов - Th₁-профиля (INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12) и Th₂ - профиля (IL-4, IL-5), а также IL-10 и IL-17 у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 на фоне недостаточной обеспеченности витамином D₃. Результаты исследования свидетельствуют о наличии дисбаланса в иммунном статусе пациентов, поддерживает аутоиммунный воспалительный процесс и создает условия для прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: витамин D₃, сахарный диабет типа 1 и 2, INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12, IL4, IL-5, а также IL-10 и IL-17.

SUMMARY

EXPLORING INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH DIABETES WITH INSUFFICIENT SUPPLY OF VITAMIN D₃

Kurchenko A.I., Komisarenko Y.I., Antonenko O.V.

O.O. Bogomolec National Medical University

The data on the level of background concentrations of cytokines - Th₁-profile (INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12) and Th₂ – profile (IL-4, IL-5) and IL-10 and IL-17 in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 against inadequate supply of vitamin D₃. Results of the study indicate the presence of an imbalance in the immune status of patients, supporting the autoimmune inflammatory process and creates conditions for disease progression.

Keywords: vitamin D₃, diabetes type 1 and 2, INF γ , TNF α , IL-2, IL-6, IL-12, IL4, IL-5 and IL-10 and IL-17.