

УДК 577.161.2:612.751.3:616-08-06

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВИТАМИНА Д С ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Рябцева Т.В., Рутковская Ж.А., Улосевич Д.С.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Витамин Д играет важную роль в регуляции иммунных процессов, что обуславливает необходимость его количественного определения у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Целью настоящего исследования было определение концентрации витамина Д в сыворотке крови пациентов с РА и изучение корреляции между концентрацией витамина Д, Ил-8 (провоспалительный) и Ил-10 (противовоспалительный). В ходе исследования установлено, что концентрация 25(ОН)Д в сыворотке крови пациентов с РА в среднем в два раза ниже по сравнению с контрольной группой условно здоровых доноров. Также подтверждена отрицательная умеренная корреляция между уровнем витамина Д и Ил-8 в группе доноров, положительная сильная корреляция между Ил-8 и Ил-10 в группе пациентов с РА. Результаты исследования подтверждают, что дефицит витамина Д при ревматоидном артрите ассоциирован с активацией как про-, так и противовоспалительного цитокинового профиля. Восполнение гиповитаминоза Д может способствовать подавлению иммунного ответа и снижению активности заболевания.

Ключевые слова: витамин Д; Ил-8; Ил-10; ревматоидный артрит; иммуноферментный анализ; непараметрические методы статистики.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим эрозивным синовитом, приводящим к деструкции суставного хряща и кости, выраженному болевому синдрому, функциональной недостаточности и значительному снижению качества жизни пациентов. Патогенез РА сложный и многофакторный процесс, в основе которого лежит дисрегуляция иммунной системы, приводящая к потере толерантности к собственным антигенам, гиперактивации как врожденного, так и адаптивного иммунитета, формированию аутореактивных Т- и В-лимфоцитов и патологической продукции широкого спектра провоспалительных медиаторов [1].

Центральную роль в развитии и поддержании хронического воспаления, а также в процессах деструкции суставных тканей при РА играет дисбаланс цитокинового профиля, в частности аномальная продукция и активность различных интерлейкинов. Ключевыми участниками патологического каскада являются провоспалительные интерлейкины, такие как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, продуцируемые активированными макрофагами, дендритными клетками, фибробластоподобными синовиоцитами и особыми субпопуляциями Т-лимфоцитов (Th1, Th17). Одновременно наблюдается относительная функциональная недостаточность противовоспалительных цитокинов, включая

ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-35, и регуляторных Т-клеток, которые в норме обеспечивают контроль над иммунным ответом и предотвращают аутоагрессию. Этот дисбаланс интерлейкинового профиля не только инициирует и поддерживает воспаление в синовиальной оболочке, но и способствует неоангиогенезу, гиперплазии синовии, активации остеокластов, приводящей к костной резорбции, и подавлению процессов репарации [2; 3].

В последние десятилетия значительное внимание исследователей привлекает потенциальная роль витамина Д не только в поддержании минерального гомеостаза и костного метаболизма, но и как важного иммуномодулирующего агента. Обнаружение экспрессии рецептора к витамину Д (VDR) и ферментов, метаболизирующих витамин Д (1 α -гидроксилазы CYP27B1 и 24-гидроксилазы CYP24A1), в большинстве типов иммунокомпетентных клеток, включая активированные Т и В лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, предоставило молекулярную основу для понимания его плеiotропных эффектов на организм, модулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. [4].

Витамин Д демонстрирует способность модулировать дифференцировку и функциональную активность иммунных клеток. Он подавляет пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов Th1-клетками (особенно ИФН- γ), ингибирует дифференцировку и патогенность Th17-лимфоцитов (ключевых

продуцентов ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22), одновременно способствуя развитию и усилению супрессорной функции регуляторных Treg-клеток. Витамин Д модулирует функцию антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток и макрофагов), снижая экспрессию ко-стимулирующих молекул и продукцию ИЛ-12, ИЛ-23 и других провоспалительных цитокинов, что способствует индукции более толерантного фенотипа. Он влияет на гуморальный иммунитет, подавляя пролиферацию В-клеток, их дифференцировку в плазматические клетки и продукцию аутоантител [5].

Многочисленные эпидемиологические исследования выявили высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина Д среди пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, включая РА, причем низкий уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови часто ассоциирован с более высокой активностью заболевания, выраженностью воспалительного процесса и болевого синдрома [6, 7]. Это наблюдение, подкрепленное данными о выраженных иммуномодулирующих свойствах витамина Д, послужило основанием для гипотезы о его потенциальном протективном и терапевтическом эффекте при РА.

Недостаточно изучены механизмы, посредством которых витамин Д воздействует на специфические компоненты интерлейкиновой сети при уже установленном РА, характер и степень коррекции дисбаланса цитокинов под его влиянием, зависимость эффектов от исходного статуса витамина Д, дозы и длительности приема, фенотипа заболевания. Исследование влияния витамина Д на интерлейкиновый профиль у пациентов с ревматоидным артритом представляется актуальной научной задачей, имеющей как фундаментальное, для углубления понимания иммунопатогенеза заболевания, так и практическое значение, обоснование потенциальной роли коррекции витамина Д-статуса в комплексной стратегии управления иммунным ответом и воспалением при РА.

Целью работы явилось определение концентрации витамина Д в сыворотке пациентов с ревматоидным артритом и оценка корреляции витамина Д с показателями провоспалительного и противовоспалительного цитокинового профиля.

Материалы и методы. В исследование было включено 33 пациента с ревматоидным

артритом, проходивших лечение в ревматологическом центре ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантации и гематологии» (Минск, Республика Беларусь). Группа контроля включала условно здоровых доноров ($n = 25$). Концентрацию витамина Д, Ил-8 и Ил-10 определяли в сыворотке иммуноферментным методом. Обработка полученных данных проводилась в программном обеспечении STATISTICA 10. Для описания результатов и оценки достоверности различий использовали непараметрические методы статистики и корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования концентрация витамина Д в сыворотке крови пациентов с ревматоидным артритом была равна 5,67 (0,827; 8,705) нг/мл. В группе контроля медиана концентрации витамина Д составила 12,93 (9,09; 24,01) нг/мл (рис. 1). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина Д у взрослых оптимальной концентрацией 25(ОН)Д в сыворотке крови признается 30-100 нг/мл, недостаточностью – от 20 до 30 нг/мл, дефицитом – менее 20 нг/мл [8]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии в исследуемых группах дефицита витамина Д.

Следует отметить, что у пациентов с РА дефицит более выражен, концентрация в два раза ниже, чем у исследуемых доноров. Статистическая значимость данного различия подтверждается Z-статистикой ($Z = 2,87$) и соответствующим р-уровнем ($p = 0,0041$), который сохраняет свою значимость и при использовании поправки на непрерывность ($p = 0,0041$). Поскольку полученный р-уровень ниже общепринятого порога значимости ($p = 0,05$), можно сделать вывод о наличии достоверных различий в концентрации витамина Д между донорами и пациентами с РА. Точный р-уровень (0,0042) подтверждает статистическую значимость результатов. Следовательно, нулевая гипотеза об отсутствии различий исключается и можно сделать вывод о наличии достоверной разницы в уровнях витамина Д между группами.

Результаты исследования свидетельствуют о нормальном содержании Ил-8 в группе контроля, где его концентрация составила 1,52 (0,01; 7,26) пг/мл, в то время как у паци-

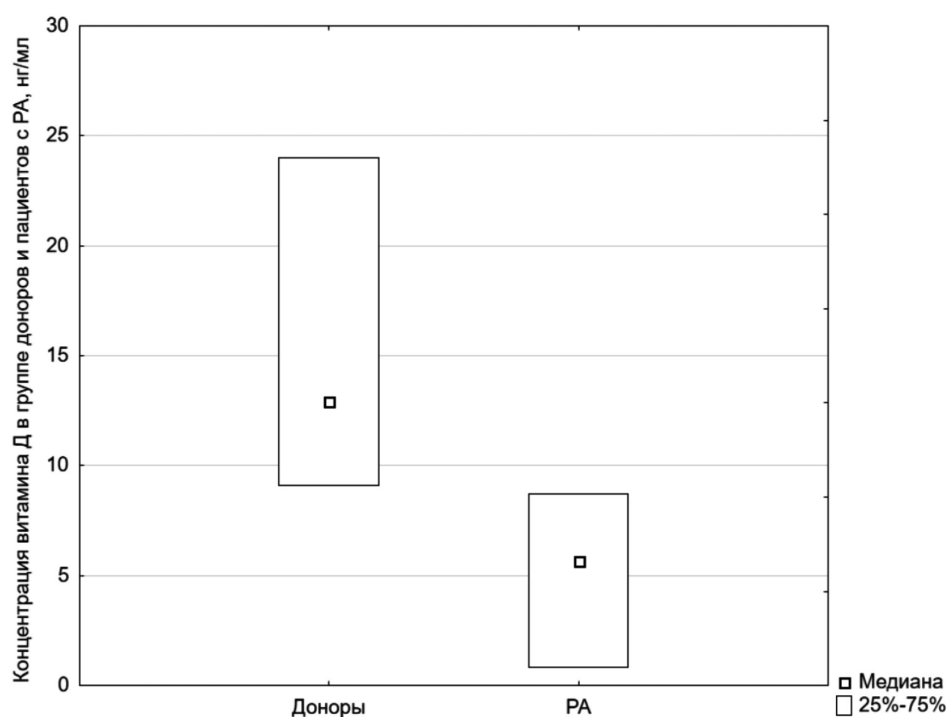


Рис. 1. Концентрация витамина Д у доноров и пациентов с РА, нг/мл

ентов с РА уровень интерлейкина оказался повышен по сравнению с условно здоровыми донорами, медиана концентрации составила 1,98 (0,01; 12,32) пг/мл, но находится в пределах нормы [9] (рис. 2).

Результаты статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни) не выявили значимых

различий ($p = 0,71$), что свидетельствует о сбалансированности иммунного ответа у пациентов и доноров. Это может указывать на эффективность компенсаторных механизмов даже при наличии хронического воспаления.

Анализ данных показывает, что у относительно здоровых доноров медиана Ил-10

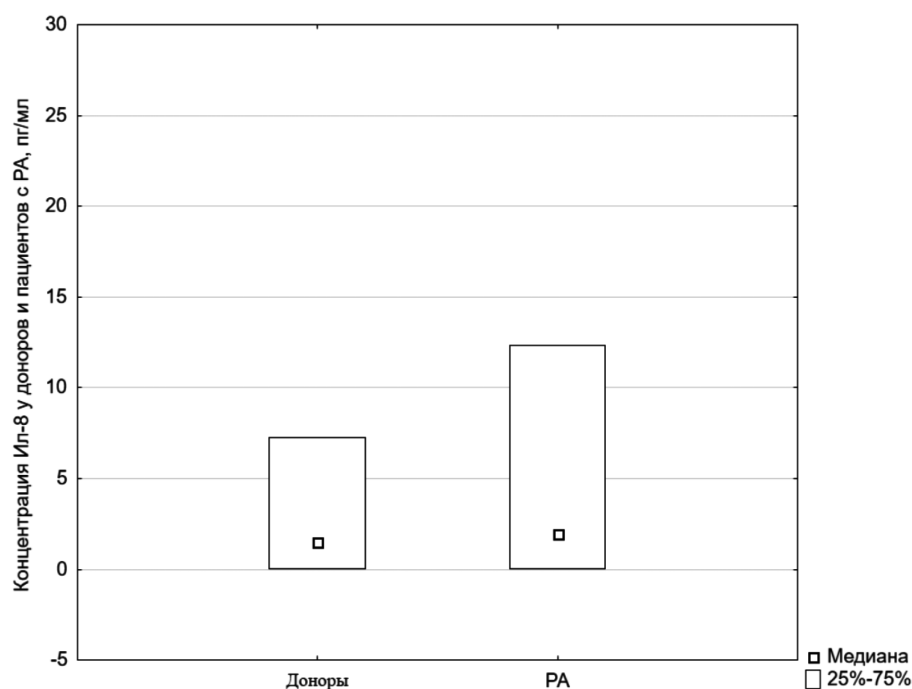


Рис. 2. Концентрация Ил-8 у доноров и пациентов с РА, пг/мл

находится в пределах нормы и составляет 0,01 (0,01; 2,39) пг/мл. В то же время у пациентов с РА наблюдается повышение концентрации Ил-10 – 1,69 (0,01; 63,45) пг/мл, но также в пределах референсных значений [9] (рис. 3).

Статистический анализ с помощью U-критерия Манна–Уитни не показал значимых различий между этими группами ($p = 0,195$). Это значит, что у обеих групп примерно одинаковая активность противовоспалительных процессов.

Ранговая корреляция Спирмена между значениями витамина Д, Ил-8 и Ил-10 в группе доноров выявила умеренную отрицательную корреляцию между концентрациями витамина Д и Ил-8 ($r = -0,464$), что свидетельствует о тенденции к снижению концентрации Ил-8 при увеличении уровня витамина Д. Корреляция между витамином Д и Ил-10 оказалась слабой и отрицательной ($r = -0,197$), указывая на незначительную тенденцию к обратной взаимосвязи. Взаимосвязь между Ил-8 и Ил-10 характеризуется слабой положительной корреляцией ($r = 0,231$), что предполагает минимальную согласованность в изменении их медиан. Все корреляции значимы на уровне $p < 0,05$. Данные позволяют предположить, что витамин Д может оказывать модулирующее влияние на уровни исследуемых интерлейкинов.

Корреляция Спирмена между значениями витамина Д, Ил-8 и Ил-10 в группе пациентов с ревматоидным артритом позволила выявить комплексную картину взаимосвязей между исследуемыми параметрами. Наблюдаемая слабая положительная корреляция между медианами витамина Д и Ил-8 ($r = 0,271$; $p < 0,05$) может отражать определенную степень взаимозависимости между этими биологически активными веществами в условиях хронического воспаления. Аналогичная по силе, но менее выраженная корреляционная связь зафиксирована между витамином Д и Ил-10 ($r = 0,238$; $p < 0,05$). Эти результаты позволяют предположить, что витамин Д, обладающий известными иммуномодулирующими свойствами, может оказывать определенное, хотя и незначительное, влияние на продукцию обоих исследуемых интерлейкинов у пациентов с РА.

Особого внимания заслуживает выявленная сильная положительная корреляция между уровнями Ил-8 и Ил-10 ($r = 0,732$; $p < 0,05$). Эта взаимосвязь может указывать на существование общего регуляторного механизма, контролирующего экспрессию данных цитокинов при РА. Учитывая противоположные биологические функции этих интерлейкинов (Ил-8 как провоспалительного хемокина и Ил-10 как противовоспалительного цитоки-

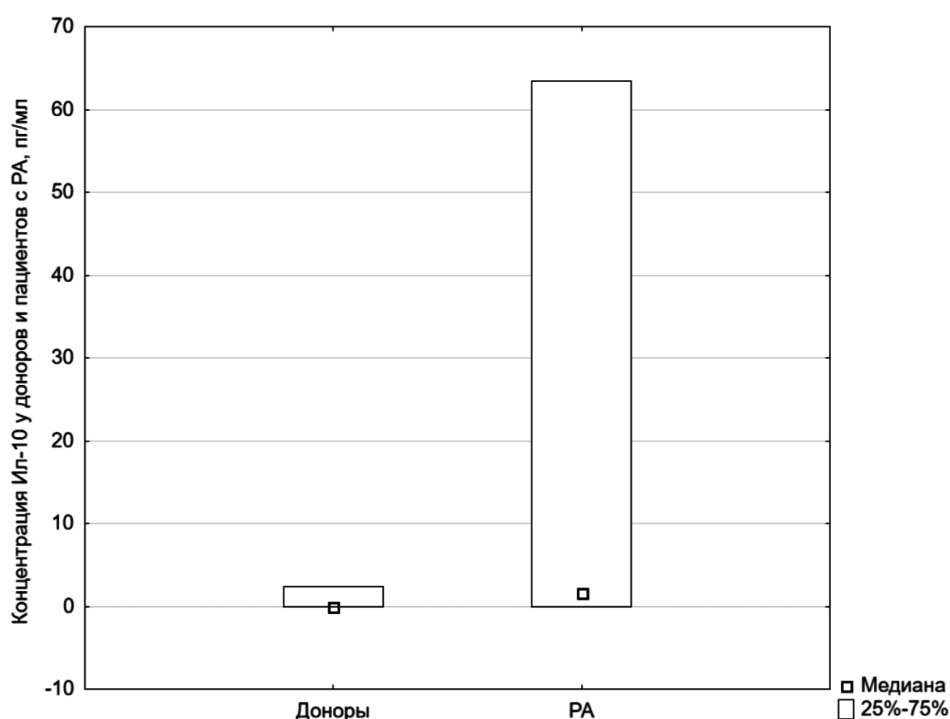


Рис. 3. Концентрация Ил-10 у доноров и пациентов с РА, пг/мл

на), обнаруженная тесная корреляция может отражать сложные компенсаторные взаимодействия в иммунной системе пациентов с РА.

Заключение. В данном исследовании изучено влияние витамина Д на интерлейкиновый профиль у пациентов с ревматоидным артритом. Результаты показали, что у пациентов с РА уровень витамина Д в сыворотке крови в среднем в два раза ниже, чем у условно здоровых доноров, что подтверждает связь дефицита витамина Д с этим аутоиммунным заболеванием.

Были выявлены корреляции между уровнем витамина Д и цитокинами: у здоровых доноров наблюдалась умеренная отрицательная связь с провоспалительным Ил-8, а у пациентов с РА – слабая положительная связь как с Ил-8, так и с противовоспалительным Ил-10. Также сильная положительная корреляция между Ил-8 и Ил-10 у пациентов с РА, что мо-

жет указывать на сложные компенсаторные механизмы иммунной системы при хроническом воспалении.

Коррекция гиповитаминоза Д у пациентов с РА может способствовать восстановлению его физиологической роли в подавлении синтеза ключевых провоспалительных медиаторов (таких как Ил-8) и модуляции дисбаланса цитокинов, что потенциально может привести к снижению общей активности воспалительного процесса.

Полученные результаты демонстрируют взаимосвязь между концентрацией витамина Д и цитокиновым профилем у пациентов с РА, что вносит вклад в исследование молекулярных механизмов влияния витамина Д на патогенез ревматоидного артрита для оптимизации терапевтических стратегий и разработки персонализированных подходов лечения РА.

Список цитированных источников

1. McInnes, I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I.B. McInnes // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365(23). – P. 2205–2219.
2. Molecular and Cellular Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Clinical Implications / J. Zhao, S. Guo, S.J. Schrodi [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12.
3. Kondo, N. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / N. Kondo, T. Kuroda, D. Kobayashi // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(20).
4. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis / Z. Bagheri-Hosseinabadi, D. Imani, H. Yousefi [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39(12). – P. 3555–3569.
5. Aranow, C. Vitamin D and the immune system / C. Aranow // *J Investig Med.* – 2011. – Vol. 59(6). – P. 881–886.
6. Charoenngam, N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence / Charoenngam, N. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(19).
7. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. / S.R. Harrison, D. Li, L.E. Jeffery [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2020. – Vol. 106(1). – P. 58–75.
8. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пирогова, Л.К. Дзеранова, Т.Л. Каронова [и др.] // *Пробл. эндокр.* – 2016. – № 62(4). – С. 60–84.
9. Fillatreau, S. Interleukin-10 in Health and Disease. Current Topics in Microbiology and Immunology / S. Fillatreau, A. O'Garra. – Springer, 2014. – 238 p.

THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D WITH THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Ryabtseva T.V., Rutkovskaya Zh.A., Ulosevich D.S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vitamin D plays an important role in the regulation of immune processes, which determines its quantitative determination in patients with rheumatoid arthritis (RA). The aim of this study was determination of the vitamin D concentration in serum of patients with RA and studying the correlation between concentration of vitamin D, IL-8 (pro-inflammatory) and IL-10 (anti-inflammatory). During this study we found that the concentration of 25 (OH) D in the blood serum of patients with RA is 2 times lower compared to the control group. A negative moderate correlation between the level of vitamin D and IL-8 in the donor group, as well as a positive strong correlation between IL-8 and IL-10 in the group of patients with RA, were also confirmed. The obtained results of the study confirm that vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis is associated with activation of both pro- and anti-inflammatory cytokine profile. Replenishment of hypovitaminosis D can help suppress the immune response and reduce disease activity.

Keywords: vitamin D; IL-8; IL-10; rheumatoid arthritis; enzyme immunoassay; nonparametric statistical methods.