

УДК 616.517:577.16:616-008.64:616-092:577.17

## РОЛЬ ВИТАМИН D-НЕДОСТАТОЧНОСТИ/ДЕФИЦИТА В ФОРМИРОВАНИИ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ОСЕННЕ-ЗИМНИЙ ПЕРИОД

БЕКИРОВА Э.Ю.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Исследования, посвященные расшифровке метаболизма витамина D на уровне кожи [7, 8, 9, 10] позволили подвести патогенетический «базис» к научной концепции связи хронических дерматозов с дефицитом витамина D [1, 2, 3]. Установлено, что к центральным механизмам, лежащим в основе системных проявлений как псориаза, так и дефицита витамина D, относят низкоактивное генерализованное неспецифическое воспаление, характеризующееся возрастанием уровня маркеров системного воспаления и формированием глубокого иммунного дисбаланса. Выявлено также противовоспалительное влияние заместительной терапии витамином D [4, 5, 6].

Таким образом, можно предположить, что сочетанное течение псориаза и дефицита витамина D может явиться «фактором взаимного отягощения» развития субклинического генерализованного неспецифического воспаления и, как следствие, манифестации клинических проявлений как системных, так и локальных (на уровне кожи) эффектов указанных патологических состояний.

В свете вышеизложенного дальнейшее изучение патогенетической сущности D-дефицитопосредованных механизмов прогрессирования псориаза в осенне-зимний период представляется нам весьма перспективным направлением, ибо оно является базисом для разработки новых путей дифференцированной санаторно-курортной реабилитации их сочетанного течения.

Основной целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности сочетанного применения УФ-радиации и заместительной терапии витамином D в условиях

санаторно-курортной реабилитации больных псориазом с дефицитом витамина D для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза. В настоящей работе нами исследовалась динамика уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D $_3$  в сыворотке крови.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояли 182 больных псориазом (жители Крымского региона). Исследование проводилось в осенне-зимний период (октябрь-февраль) среди больных, поступающих на санаторно-курортное лечение и разделенных на группы в зависимости от уровня 25(OH)D $_3$  в системном кровотоке: 44 больных с уровнем 25(OH)D $_3$  > 40 нг/мл (физиологический уровень), 25 больных – с уровнем витамина D в диапазоне от  $\leq$  40 до > 20 нг/мл (гиповитаминоз D), 38 больных – с уровнем 20 – 10 нг/мл (D-витаминная недостаточность) и 75 больных – с уровнем < 10 нг/мл (D-дефицит). Контролем служили 32 здоровых донора.

Определение содержания 25(OH)D $_3$  в сыворотке крови проводилось с использованием набора для определения витамина D 25-OH в плазме и сыворотке ELISA (Immunodiagnostik, Bensheim, Германия) согласно инструкции изготовителя. Для определения уровня IL-1 $\beta$  были использованы тест-системы ТОО «Цитокин» (Россия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D $_3$  в сыворотке крови представлены в табл.

Таблица

Уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных псориазом в зависимости от содержания 25(OH)D $_3$  в системном кровотоке, пг/мл

Группы	Статистический показатель IL-1 $\beta$					
	M $\pm$ m	n	p	P $_1$	P $_2$	P $_3$
Псориаз, уровень 25(OH)D $_3$ > 40 нг/мл (физиологический уровень)	43,0 $\pm$ 2,1	44	< 0,05	–	–	–
Псориаз, уровень 25(OH)D $_3$ в диапазоне от $\leq$ 40 до > 20 нг/мл (гиповитаминоз D)	44,3 $\pm$ 2,3	25	< 0,02	> 0,5	–	–

Продолжение табл.

Группы	Статистический показатель IL-1 $\beta$					
	M $\pm$ m	n	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> 20 – 10 нг/мл (D-витаминная недостаточность)	49,3 $\pm$ 2,5	38	< 0,001	< 0,1	< 0,2	–
Псориаз, уровень 25(OH)D <sub>3</sub> < 10 нг/мл (D-дефицит)	54,7 $\pm$ 2,6	75	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,2
Здоровые люди	37,5 $\pm$ 1,4	32				

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub>, p<sub>2</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с гиповитаминозом, p<sub>3</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными псориазом с D-витаминной недостаточностью.

Анализ представленного в табл. цифрового материала свидетельствует, что повышение уровней IL-1 $\beta$  в системном кровотоке выявлено у больных псориазом с различным содержанием 25(OH)D<sub>3</sub>. При этом если у больных псориазом с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> исследованный показатель повышен на 14,7 % (p < 0,05), то у больных псориазом с D-дефицитом – на 45,9 % (p < 0,001, p<sub>1</sub> < 0,001, p<sub>2</sub> < 0,01), что также статистически значимо выше, чем у больных псориазом с физиологическим уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и с гиповитаминозом D.

Таким образом, нами установлено, что D-недостаточность/дефицит у больных псориазом в осенне-зимний период (октябрь-февраль) формирует условия повышенного риска возрастания дисбаланса системного цитокинового потенциала в сторону преобладания уровня цитокинов с провоспалительной направленностью (IL-1 $\beta$ ) – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции, являющейся весомой патогенетической «составляющей» прогрессирования псориаза.

Можно также утверждать, что использование у больных псориазом с D-дефицитом терапевтических стратегий, направленных на восстановление уровня витамина D в системном кровотоке патофизиологически обосновано.

## ВЫВОДЫ

1. D-недостаточность/дефицит у больных псориазом в осенне-зимний период (октябрь-февраль) формирует условия повышенного риска возрастания уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции, являющейся весомой патогенетической «составляющей» прогрессирования псориаза.
2. Использование у больных псориазом с D-дефицитом терапевтических стратегий, направленных на восстановление уровня витамина D в системном кровотоке патофизиологически обосновано.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Correale J.* Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis / J. Correale, M. C. Ysraelit, M. I. Gaitan // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, N. 5. – P. 1146 - 1160.
2. Cutaneous formation of vitamin D in psoriasis / Matsuoka L.Y., Wortsman J., Haddad J.G., Hollis B.W. // *Arch. Dermatol.* – 1990. – Vol. 126. – P. 1107 – 1108.
3. *Griffiths C.E.* Pathogenesis and clinical features of psoriasis / Griffiths C.E., Barker J.N. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N. 9583. – P. 263 – 271.
4. Holick M.F. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? / M.F. Holick // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 624. – P. 1-15.
5. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector cell lineages / C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Mangan, L.E. Harrington // *Ann. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 821 – 852.
6. *Peterson C.A.* Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women / C.A. Peterson, M.E. Heffernan // *J. Inflamm. Lond.* – 2008. – Vol. 24. – P. 10.
7. *Reichrath J.* Vitamin D and the skin: an ancient friend revisited / J. Reichrath // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 16. – P. 618 – 625.
8. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D3: CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D3-hydroxylases / Schuessler M., Astecker N., Herzig G. [et al.] // *Steroids*. – 2001. – Vol. 66. – P. 399 – 408.
9. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model / Lehmann B., Genehr T., Knuschke P. [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2001. – Vol. 117. – P. 1179 – 1185.

10. UVB-induced production of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> production and vitamin D activity in human keratinocytes pretreated with a sterol delta 7 reductase inhibitor / Vantieghem K., Kissmeyer A.M., De Haes P. [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 98. – P. 81 – 92.

(жовтень-лютий) пов'язана з зростання рівня прозапального цитокіну IL-1β.

**Ключові слова:** дефіцит вітаміну D, цитокіни, псоріаз.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ВІТАМІН D НЕДОСТАТНОСТІ/ДЕФІЦИТУ У ФОРМУВАННІ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ В ОСІННЬО-ЗИМОВИЙ ПЕРІОД

*Е.Ю. Бекірова*

У жителів Кримського регіону, які страждають на псоріаз, вивчена динаміка рівня прозапального цитокіну IL-1β в залежності від вмісту 25 (OH) D<sub>3</sub> в сироватці крові в осінньо-зимовий період (жовтень-лютий). Встановлено, що D-недостатність/дефіцит у хворих на псоріаз в осінньо-зимовий період

## SUMMARY

### THE ROLE OF VITAMIN D INSUFFICIENCY/DEFICIENCY IN THE FORMATION OF AN IMBALANCE OF CYTOKINE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH PSORIASIS IN THE AUTUMN-WINTER PERIOD

*E.Yu. Bekirova*

There was studied the dynamics of the pro-inflammatory cytokine IL-1β in psoriasis patients (inhabitants of the Crimean region), depending on the content of vitamin 25 (OH) D<sub>3</sub> in the serum in the autumn-winter period (October-February). There was found that patients with psoriasis and D insufficiency/deficiency in the autumn-winter period (October-February) is associated with increasing levels of pro-inflammatory cytokine IL-1β.

**Keywords:** vitamin D, cytokines, psoriasis.

УДК:612.112.94:616.831- 006.482

## СОДЕРЖАНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ МОНОНУКЛЕАРОВ В МЕДУЛЛОБЛАСТОМНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*ЛИСЯНИЙ А.Н. ГОЛЯРНИК Н.В. ПОТАПОВА А.И.*

ГУ «Институт нейрохирургии НАМН Украины»

Опухоли головного мозга являются достаточно широкой группой заболевания, которая наблюдается у лиц различного возраста и протекает с не всегда благополучным исходом и прогнозом. Наиболее злокачественные среди них это глиомы 3-4 степени анаплазии и медуллобластомы, которые характеризуются инфильтративным ростом, короткой ремиссией и резистентностью к химио и радиотерапии (1). Существующая классификация этих заболеваний, основанная на классических гистологических исследованиях, уже не полностью отражает потребности клиники, связанные с прогнозированием исходов заболевания, выбором адекватной эффективной методики комбинированного лечения(1,2).

Важным обстоятельством в судьбе любой опухоли, как известно является ее взаимоотношение с иммунной системой организма, с реакциями противоопухолевого иммунитета, и особенно с опухольинфильтрирующими лимфоцитами, которые, как показывают многие исследования являются ведущими в осуществлении противоопухолевой защиты (2,3,4,5,). Если об иммунных процессах при глиобластомах имеется обширная литература и ведутся большие многолетние исследования (5,6,7), то взаимоотношениям медуллобластом и иммунной си-

стемы уделялось меньше внимания, В этой связи в наших исследованиях изучали содержание опухольинфильтрирующих лимфоидных клеток в медуллобластомах различного возраста и сопоставляли их с содержанием подобных клеток в астроглиальных опухолях .

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использована опухолевая ткань, удаленная во время нейрохирургических операций у 37 больных с медуллобластомами и 12 больных с астроцитомами I–III степени анаплазии. Из опухолевого материала удаленного во время операции, выделяли небольшие кусочки, размером до 0,5 см<sup>3</sup>, которые помещали в питательную среду 199. Клеточную взвесь из опухоли готовили общепринятым методом (2,7). Опухолевую ткань подвергали измельчению с помощью ножниц в питательной среде 199, с последующим фильтрованием через нейлоновый фильтр. Отделенную путем фильтрования суспензию клеток опухоли от клеточного детрита и соединительной ткани 2 раза отмывали от тканевых остатков путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 5-7 минут. Отмытую взвесь опухолевых клеток суспендировали в 2,0 мл среды 199 и проводили определение количества клеток общепринятым методом в камере Горяева с 3%