

DOI: 10.26693/jmbs03.07.096

УДК 616.39: 616.053

Грیشина О. І., Бабінець О. М., Менкус О. В.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ТЛІ ПРИЙОМУ ВІТАМІНУ D3

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків, Україна

olga.babinets@gmail.com

Метою цього дослідження було вивчення динаміки рівнів лімфоцитів з детермінантами CD3, CD3CD4, CD3CD8, CD19, CD3CD56NK, цитокінів ІФН- γ , ІЛ-4, ІЛ-19, ІЛ-23, імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, загального комплекменту (СН₅₀), циркулюючих імунних комплексів під впливом тривалого прийому вітаміну D3 у осіб похилого віку. Було обстежено 40 пацієнтів віком від 65 до 79 років, з недостатністю вітаміну D3, яку визначали, як рівень 30–50 нмоль/л. Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи. Групу «1» склали особи, які приймали з метою профілактики дефіциту вітаміну D3 і його ускладнень холекальциферол протягом 2 місяців по 4000 МЕ на день. В групу «2» увійшли пацієнти, які не приймали холекальциферол. Було отримано результати, які дозволили зробити висновки, що прийом вітаміну D3 забезпечує корисні імунологічні ефекти у похилих пацієнтів, пов'язані з нормалізацією показників гуморального імунітету. Також він забезпечує зменшення кількості В-клітин, ефекторних Т-клітин і збільшення регуляторних Т-клітин, зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-23, підвищення рівнів протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-19. При цьому вміст ІФН- γ , необхідний для підтримки протиінфекційної відповіді, не знижується.

Ключові слова: похилий вік, вітамін D3, Т-лімфоцити, імуноглобуліни, циркулюючі імунні комплекси, цитокіни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи, що фінансується Національною академією медичних наук України, «Розробка способів підвищення імунологічної реактивності і ефективності вакцинації проти грипу серед осіб похилого віку», № держ. реєстрації 0118U004055, шифр теми 144/2018.

Вступ. Велика кількість досліджень переконливо демонструють, що дефіцит вітаміну D або його недостатність є актуальною проблемою: близько 1 млрд людей вже мають його дефіцит або недостатній рівень [1]. Дослідження останніх років впевнено доказали, що вітамін D є потужним імуно-

модулятором у зв'язку з його протизапальною дією. Встановлено, що активна форма 1,25(OH)₂ вітаміну D3, пригнічує антиген-індуковану проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ) 2 і інтерферону (ІФН) γ за допомогою відомого стимулятора макрофагів СYP27B1 [2]. Згідно даним Gombart A.F. вітамін D знижує ризик розвитку як бактеріальних, так і вірусних інфекцій [3]. Вітамін D може знижувати ризик захворюваності на грип [4], а також іншими гострими респіраторними інфекціями [5].

Виявлення імуносупресорної активності вітаміну D відкрило нові можливості його використання при аутоімунних захворюваннях, пов'язаних із гіперпродукцією цитокінів: при цукровому діабеті 1 типу, розсіяному склерозі, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ін. [6, 7].

Встановлено також, що гіповітаміноз D сприяє зниженню тривалості життя людини. Так, A. A. Ginde і співавт. [8] при аналізі результатів обстеження 3408 учасників віком 65 років і старше встановили, що рівні в сироватці 25(OH)D мали незалежну зворотну асоціацію з показниками загальної смертності і смертності від серцево-судинних захворювань. Аналогічні результати були отримані H. Dobnig і співавт. [9] і S. Pilz і співавт. [10] при обстеженні, відповідно, 3258 і 614 похилих жінок і чоловіків. Більш диференційовану інформацію дали B. Schöttker і співавт. [11], які провели обстеження більше 15 тис. мешканців Німеччини віком 50–74 років. Вони показали, що низькі рівні вітаміну D (значення 25(OH)D менше 30 нмоль/л) асоційовані зі збільшенням показників загальної смертності, в тому числі летальності від онкопатології, захворювань органів дихання і серцево-судинної системи.

Метою дослідження було вивчення динаміки рівнів лімфоцитів з детермінантами CD3, CD3CD4, CD3CD8, CD19, CD3CD56NK, цитокінів ІФН- γ , ІЛ-4, ІЛ-19, ІЛ-23, імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, загального комплекменту (СН₅₀), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) під впливом тривалого прийому вітаміну D3 у осіб похилого віку.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення мети і задач дослідження було обстежено

40 пацієнтів віком від 65 до 79 років, з недостатністю вітаміну D3, яку визначали, як рівень 30–50 нмоль/л.

Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи. Групу «1» склав 21 пацієнт, серед яких було 11 (52,4%) жінок і 10 (47,6%) чоловіків віком від 65 до 79 років, середній вік яких склав ($M \pm SD$) ($72,4 \pm 7,5$) років. Пацієнти цієї групи приймали з метою профілактики дефіциту вітаміну D3 і його ускладнень холекальциферол протягом 2 місяців по 4000 МЕ на день. В групу «2» увійшло 19 пацієнтів, з них було 10 (52,6%) жінок і 9 (47,4%) чоловіків віком від 65 до 77 років, середній вік яких склав ($M \pm SD$) ($71,9 \pm 7,2$) років. Ці пацієнти не приймали холекальциферол. Групи були співставні за статтю і віком, $p \geq 0,05$.

Пацієнти мали поліморбідну патологію, перші три місця в якій були відведені артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, остеоартрозу. Середня кількість захворювань на 1 пацієнта в групі «1» склала ($M \pm SD$) ($6,3 \pm 2,1$) проти ($6,2 \pm 1,9$) в групі «2», $p \geq 0,05$. В дослідження не включали пацієнтів із захворюваннями аутоімунного генезу.

Визначення кількості лімфоцитів в периферійній крові з антигенними детермінантами CD проводили з використанням набору Multitest IMK kit (CD3 / CD4 / CD8 / CD19 / CD56), виробництва BD Multitest, США. Рівні ІЛ-4, ІЛ-19, ІЛ-23 і ІФН- γ в периферійній крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів «DRG Interleukin 4», «DRG Interleukin 19», «DRG Interleukin 23», «DRG Interferon gamma» виробництва DRG International, Inc., США, відповідно. Вміст сироваткових Іg класів А, М, G, CH₅₀, ЦІК з використанням готових наборів реактивів «Іg А, М, G – ІФА» («Гранум», Україна), «DRG CH₅₀», «DRG CIC» виробництва DRG International, Inc., США, відповідно. Рівень вітаміну D3 в периферійній крові визначали шляхом імуноферментного аналізу з використанням наборів «DRG 25-OH Vitamin D», виробництва DRG International, Inc., США. Дослідження проведене з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицині (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень з участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету статистичних програм Excel Microsoft Office 2007. Поріг статистичної похибки різних тестів був встановлений на рівні 5%. Характер даних описової статистики залежав від типу змінних. Для

порівняння даних використовували t-тест (Стьюдента), Вілкоксона і критерій хі квадрат.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вихідна середня концентрація вітаміну D3 серед обстежених пацієнтів склала ($M \pm SD$) ($44,2 \pm 14,8$) нмоль/л в групі «1» і ($42,4 \pm 13,2$) нмоль/л в групі «2». При повторному обстеженні через 2 місяці у пацієнтів групи «1» концентрація даного вітаміну підвищилася до ($57,5 \pm 19,2$) нмоль/л (був досягнутий достатній рівень), $p = 0,004$, а в групі «2» не змінилася – ($46,3 \pm 15,4$) нмоль/л, $p = 0,62$, відповідно.

Показники гуморального імунітету, як впливає з результатів, наведених в таблиці 1, початково були співставні в групах «1» і «2». Прийом вітаміну D3 супроводжувався підвищенням вмісту загального комплекменту CH₅₀ і Іg M і зниженням значень Іg G і ЦІК. Рівень Іg A не змінювався. У групі «2» жоден з показників достовірно не змінювався. Відповідно, через 2 місяці між групами сформувалися розбіжності в рівнях CH₅₀ і Іg M, які стали достовірно вище в групі «1» і склад Іg G – достовірно менше в групі «1». Розбіжностей в рівнях ЦІК і Іg A виявлено не було.

Таблиця 1 – Показники гуморального імунітету у обстежених пацієнтів, ($M \pm SD$)

Показники	Група «1», n = 21		Група «2», n = 19	
	До початку прийому вітаміну D3	Після закінчення прийому вітаміну D3	До початку прийому вітаміну D3	Після закінчення прийому вітаміну D3
CH ₅₀	(70,5 ± ± 15,7)	(75,8 ± ± 17,4)*	(72,2 ± ± 15,1)	(73,0 ± ± 16,3)**
ЦІК	(12,2 ± ± 3,5)	(10,1 ± ± 3,3)*	(12,7 ± ± 3,3)	(11,9 ± ± 3,8)
Ig A, г/л	(1,6 ± ± 0,5)	(1,7 ± ± 0,6)	(1,8 ± ± 0,6)	(1,7 ± ± 0,4)
Ig M, г/л	(1,04 ± ± 0,3)	(1,84 ± ± 0,6)*	(1,1 ± ± 0,4)	(1,05 ± ± 0,3)**
Ig G, г/л	(11,0 ± ± 3,2)	(9,9 ± ± 3,2)*	(12,1 ± ± 4,0)	(11,9 ± ± 3,2)**

Примітки: Де n – кількість пацієнтів, * – $p < 0,05$ достовірність різниці показників всередині груп, ** – $p < 0,05$ достовірність різниці показників при порівнянні груп «1» і «2» через 2 місяці.

Динаміка показників клітинного імунітету наведена в таблиці 2. Згідно результатам вихідні рівні досліджуваних показників між групами «1» і «2» достовірно не розрізнялися. Вміст CD3 і CD3CD4 у пацієнтів групи «1» підвищувався у відповідь на застосування вітаміну D3 в порівнянні з вихідними показниками. Значення CD3CD8, CD19 і CD3CD5-6NK навпаки знижувалися. У групі «2» подібної

Таблиця 2 – Результати обстеження пацієнтів до і після застосування вітаміну D3, (M ± SD)

Показник	Група «1» до початку прийому вітаміну D3, n = 21	Група «1» після закінчення прийому вітаміну D3, n = 21	P1 для групи «1»	Група «2» до початку прийому вітаміну D3, n = 19	Група «2» після закінчення прийому вітаміну D3, n = 19	P1 для групи «2»	P2
CD3,%	852,15 ± 278,26	1104,28±317,97	0,00	844,21 ± 212,25	842,11 ± 268,24	0,98	0,01
CD3CD4,%	410,23 ± 127,85	782,51±264,15	0,00	402,63 ± 132,89	416,93 ± 131,15	0,74	0,00
CD3CD8,%	493,19 ± 158,64	383,16±131, 27	0,02	461,72 ± 147,19	481,58 ± 161,51	0,69	0,04
CD19,%	133,41 ± 43,3	101,98±32,5	0,01	129,92 ± 47,7	127,52 ± 42,1	0,87	0,04
CD3CD56NK,%	62,2 ± 21,3	48,4±16,4	0,02	64,0 ± 20,7	61,5 ± 20,1	0,70	0,30

Примітки: n – кількість пацієнтів, P1 – достовірність різниці показників всередині груп; P2 – достовірність різниці показників між групами «1» і «2» після терапії.

динаміки не спостерігали. Відповідно, при порівнянні досліджуваних показників через 2 місяці пацієнти, які отримували вітамін D3, мали більш високі показники CD3 і CD3CD4, більш низькі показники CD3CD8, CD19. Рівень CD3CD56NK через 2 місяці між групами не відрізнявся.

Як впливає з результатів, наведених у **таблиці 3**, вихідні рівні ІЛ-23, ІЛ-4, ІЛ-19 і ІФН-γ у пацієнтів обох груп були співставні. Після курсу прийому вітаміну D3, у пацієнтів групи «1» спостерігалось зниження рівня ІЛ-23. Концентрація ІФН-γ достовірно не розрізнялася до і після курсу лікування. Протилежні результати були отримані для ІЛ-4 і ІЛ-19: після курсу вітамініотерапії серед пацієнтів групи «1» рівні цих цитокінів достовірно зростали. У групі «2» при повторному аналізі дані не відрізнялися від вихідних.

Вплив вітаміну D3 на гуморальний імунітет пов'язують з тим, що він перешкоджає диференціюванню і поляризації В-клітин, знижує продукцію ними імуноглобулінів і полегшує їх апоптоз. Механізми цього до кінця не встановлені. Є дані про те, що вітамін D3 інгібує клітини-попередники В-лімфоцитів [12]. В той же час багато авторів дотримуються тої думки, що вітамін D3 не чинить прямої дії на В-клітини, а працює через пригнічення Т-клітин і зниження секреції ІЛ-2 і ІФН-γ, пригнічуючи цим активність В-клітин, їх проліферацію і виробку ними Іg M і Іg E у людини і тварин [13-17].

Відрізняються також дані про вплив вітаміну D3 на рівні імуноглобулінів. З одного боку показано за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу, що вітамін D3 дозозалежно зменшує продукцію Іg M і Іg G [18]. А з другого, в роботі Alk-hedaide A. Q. H. і співавт. визначили, що це зниження характерно тільки Іg G. Також автори показали вплив на інші показники гуморального імунітету [19].

Наші дані свідчать про те, що пацієнти, що отримували вітамін D3, мали більш високі показники загального комплементу CH₅₀ і Іg M, більш низькі показники Іg G і ЦІК через 2 місяці прийому в порівнянні з групою пацієнтів, що не отримували вітамін D3.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Таким чином, прийом вітаміну D3 забезпечує корисні імунологічні ефекти у похилих пацієнтів, пов'язані з нормалізацією показників гуморального імунітету. Також він забезпечує зменшення кількості В-клітин, ефекторних Т-клітин і збільшення регуляторних Т-клітин, зниження рівня прозапального цитокіну ІЛ-23, підвищення рівнів протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-19. При цьому вміст ІФН-γ, необхідний для підтримки протиінфекційної відповіді, не знижується. Ці результати потребують подальшого вивчення (дослідження імунного статусу в більш повному об'ємі, в більш короткі і більш тривалі терміни, вплив на наявну соматичну патологію, можливу профілактику інфекцій тощо). Кожне з цих питань може і повинно стати предметом контрольованого дослідження.

Таблиця 3 – Динаміка рівнів досліджуваних цитокінів у обстежених пацієнтів на фоні прийому вітаміну D3, (M ± SD)

Показник	Група «1» до початку прийому вітаміну D3, n = 21	Група «1» після закінчення прийому вітаміну D3, n = 21	P1 для групи «1»	Група «2» до початку прийому вітаміну D3, n = 19	Група «2» після закінчення прийому вітаміну D3, n = 19	P1 для групи «2»	P2
ІФН-γ, пг/мл	16,3 ± 5,4	13,6 ± 3,9	0,07	14,2 ± 4,9	12,6 ± 3,9	0,98	0,01
ІЛ-23, пг/мл	9,3 ± 3,1	7,2 ± 2,4	0,02	7,6 ± 2,6	7,8 ± 2,3	0,74	0,00
ІЛ-4, пг/мл	17,8 ± 6,2	25,5 ± 7,1	0,00	18,1 ± 5,9	17,5 ± 6,2	0,65	0,00
ІЛ-19, пг/мл	35,5 ± 11,7	48,7 ± 13,4	0,00	36,2 ± 13,3	35,8 ± 12,1	0,92	0,00

Примітка: n – кількість пацієнтів, P1 – достовірність різниці показників всередині груп; P2 – достовірність різниці показників між групами «1» і «2» після терапії.

References

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266-81. PMID: 17634462. DOI: 10.1056/NEJMra070553
- Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated effects. *J Immunol.* 1998; 160(1): 209-18. PMID: 9551973
- Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009; 4(9): 1151-65. PMID: 19895218. PMCID: PMC2821804. DOI: 10.2217/fmb.09.87
- Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90(1-5): 575-9. PMID: 15225842. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.038
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Sardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE.* 2010; 5: e11088. PMID: 20559424. PMCID: PMC2885414. DOI: 10.1371/journal.pone.0011088
- Tavera-Mendoza LE, White JH. Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am.* 2007; 297(5): 62-72. PMID: 17990825. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1107-62>
- Aranson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum.* 2007; 66 (9): 1137–42. PMID: 17557889. PMCID: PMC1955167. DOI: 10.1136/ard.2007.069831
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older US adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1595-603. PMID: 19549021. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; 168(12): 1340-9. PMID: 18574092. DOI: 10.1001/archinte.168.12.1340
- Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71(5): 666-72. PMID: 19226272. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03548.x
- Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhler J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(4): 782-93. PMID: 23446902. DOI: 10.3945/ajcn.112.047712
- Consolini R, Pala S, Legitimo A, Crimaldi G, Ferrari S, Ferrari S. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B cell progenitors. *Clin Exp Biol.* 2001; 126(2): 214–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01671.x>
- Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179(3): 1634–47. PMID: 17641030. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
- Lemire J, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. M. 1- α , 25-hydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by human blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984; 74(2): 657–61. PMID: 6611355. PMCID: PMC370520. DOI: 10.1172/JCI111465
- Müller K, Bendtzen K. Inhibition of human T-lymphocyte proliferation and cytokine production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Differential effects on CD45RA+ and CD45RO+ cells. *Autoimmunity.* 1992; 14(1): 37–43. PMID: 1299346. <https://doi.org/10.3109/08916939309077355>
- Müller K, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as a natural regulator of human immune functions. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996; 1(1): 68–71. PMID: 9627696
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Leftos LJ, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol.* 1986; 136(8): 2734–40.
- Savustyanenko AV. Vliyanye vytyamynov na funktsyyu ymmunnoy systemy, detoksykatsyyu y dlytelnost zhyzny. *Novosty medytsyny y farmatsyy.* 2010; 21(349).
- Alkheldaie AQH, Alshehri ZS, Soliman MM, Althumali KhW, Abu-Elzahab HS, Baiomy AAA. Vitamin D₃ supplementation improves immune and inflammatory response in vitamin D deficient adults in Taif, Saudi Arabia. *Biomedical Research.* 2016; 27(4): 1049–53.

УДК 616.39: 616.053

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ПРИЕМА ВИТАМИНА D₃

Гришина Е. И., Бабинец О. М., Менкус Е. В.

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики уровней лимфоцитов с детерминантами CD3, CD3CD4, CD3CD8, CD19, CD3CD56NK, цитокинов интерферон- γ , интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-19, ИЛ-23, иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, общего комплемента (СН50), циркулирующих иммунных комплексов под влиянием длительного приема витамина D₃ у лиц пожилого возраста. Было обследовано 40 пациентов в возрасте от 65 до 79 лет, с недостаточностью витамина D₃, которую определяли, как уровень 30-50 нмоль/л. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Группу «1»

составили лица, принимавшие в целях профилактики дефицита витамина D3 и его осложнений холекальциферол течение 2 месяцев 4000 МЕ в день. В группу «2» вошли пациенты, которые не принимали холекальциферол. Были получены результаты, которые позволили сделать выводы, что прием витамина D3 обеспечивает полезные иммунологические эффекты у пожилых пациентов, связанные с нормализацией показателей гуморального иммунитета. Также он обеспечивает уменьшение количества В-клеток, эффекторных Т-клеток и увеличение регуляторных Т-клеток, снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-23, повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-19. При этом содержание интерферона- γ , необходимого для поддержания противоинфекционного ответа, не снижается.

Ключевые слова: пожилой возраст, витамин D3, Т-лимфоциты, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины.

UDC 616.39: 616.053

Dynamics of Immune System Parameters in Elderly Patients on the Background of Vitamin D3 Intake

Grishyna O. I., Babinets O. M., Menkus O. V.

Abstract. "The aim: Research of dynamics of the levels of lymphocytes with determinants of CD3, CD3CD4, CD3CD8, CD19, CD3CD56NK, IFN- γ , IL-4, IL-19, IL-23, immunoglobulin (Ig) classes of A, M, G, total complement (CH50), circulating immune complexes (CIC) under the influence of long-term use of vitamin D3 in the elderly. Forty patients aged 65 to 79 years old, with vitamin D3 deficiency, were randomized in the 2 groups. Twenty one patients in the group «1» took vitamin D3 over 2 months by 4,000 IU per day. Nineteen patients in the group «2» did not take cholecalciferol. Groups were comparable by gender and age, $p \geq 0.05$.

Patients had polymorbid pathology, the first three places in which were given to arterial hypertension, coronary heart disease, osteoarthritis. The average number of diseases per 1 patient in the group «1» was ($M \pm SD$) (6.3 ± 2.1) versus (6.2 ± 1.9) in the group «2», $p \geq 0.05$. The study did not include patients with autoimmune diseases. Determination of the number of lymphocytes in the peripheral blood with antigenic CD determinants was performed using kits manufactured by BD Multitest, USA. Levels of cytokines, CH50, CIC, 25-OH Vitamin D were determined by kits manufactured by DRG International, Inc., USA. Content of serum Ig classes A, M, G, using ready-made sets of reagents «Ig A, M, G – IFA» («Granum», Ukraine). The research was carried out in compliance with the basic bioethical provisions of the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (of 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association – Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), as well as the order Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009.

Indicators of humoral immunity were initially comparable in groups «1» and «2». The intake of vitamin D3 was accompanied by an increase in the content of the total complement of CH50: (70.5 ± 15.7) g/l vs (75.8 ± 17.4) g/l and Ig M (1.04 ± 0.3) g/l vs (1.84 ± 0.6) g/l and a decrease in the values Ig G (11.0 ± 3.2) g/l vs (9.9 ± 3.2) g/l and the CIC (12.2 ± 3.5) vs (10.1 ± 3.3), $p < 0.05$ in all cases. The level of Ig A has not changed. In group «2» none of the indicators significantly changed. Accordingly, differences in the levels of CH50 and Ig M were formed after 2 months between the groups that were significantly higher in the group «1» and the content Ig G – significantly less in the group «1». There were no discrepancies in the levels of CIC and Ig A.

The baseline levels of cell-mediated immunity between groups «1» and «2» did not differ significantly. The content of CD3 and CD3CD4 in patients in the group «1» was raised in response to the use of vitamin D3 compared with baseline: (852.15 ± 278.26)% versus (1104.28 ± 317.97)% and (410.23 ± 127.85)% versus (782.51 ± 264.15)%, respectively, $p < 0.05$ in all cases. The values of CD3CD8 decreased: (493.19 ± 158.64)% versus (383.16 ± 131.27)%, CD19: (133.41 ± 43.3)% versus (101.98 ± 32.5)%, and CD3CD56NK (62.2 ± 21.3)% vs. (48.4 ± 16.4)%, respectively, $p < 0.05$ in all cases. Similar dynamics in group «2» were not observed. Accordingly, when comparing the studied parameters in 2 months, patients who received vitamin D3 had higher CD3 and CD3CD4, and lower CD3CD8, CD19. The CD3CD56NK level did not differ between groups after 2 months. Patients in both groups were comparable output levels of IL-23, IL-4, IL-19 and IFN- γ . Patients in group «1» after the course of vitamin D3 intake had a decrease in IL-23 levels: (9.3 ± 3.1) pg/ml versus (7.2 ± 2.4) pg/ml, $p < 0.05$. The IFN- γ concentration did not differ significantly before and after the course of treatment. The opposite results were obtained for IL-4 and IL-19: (17.8 ± 6.2) pg/ml against (25.5 ± 7.1) pg/ml and (35.5 ± 11.7) pg/ml (48.7 ± 13.4) pg/ml, respectively, after the course of vitamin therapy among patients in group «1» levels of these cytokines significantly increased. The following analysis data in group «2» did not differ from the output.

Our data indicate that patients receiving vitamin D3 had higher rates of total complement CH50 and Ig M, lower Ig G and CIC values after 2 months of admission compared to non-vitamin D3 patients.

Thus, taking vitamin D3 provides beneficial immunological effects in inclined patients associated with normalization of indices of humoral immunity. It also provides a reduction in the number of B cells, effector T cells and an increase in regulatory T cells, a decrease in the level of proinflammatory cytokine IL-23, and an increase in levels of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-19. In this case, the IFN- γ content required to maintain the anti-infective response is not reduced.

Keywords: elderly, vitamin D3, T-lymphocytes, immunoglobulins, circulating immune complexes, cytokines.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування