

## АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ *BSML* ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *VDR* ІЗ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Т.Ю.Лазарук, О.І.Федів, О.Ю.Оліник

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

**Ключові слова:** ген *VDR*, *BsmI* поліморфізм, дефіцит вітаміну *D*, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Буковинський медичний вісник. Т.25, № 2 (98). С. 66-72.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.11

**E-mail:** tanyhad@ukr.net

**Мета роботи** – провести аналіз асоціації *BsmI* поліморфізму гена рецептора вітаміну *D* у пацієнтів з коморбідністю – хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), а також провести корекцію рівня вітаміну *D*.

**Матеріал і методи.** Вивчено стан здоров'я 57 хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». ХОЗЛ перебував у стані стійкої або нестійкої ремісії. Середній вік обстежених хворих (52,36 ± 1,83) років, тобто переважали особи працездатного віку.

**Результати.** П'ятдесят сім обстежених пацієнтів мали дефіцит вітаміну *D*. Пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну не зафіксовано. Отже, середній рівень вітаміну *D* у респондентів з недостатністю був 59,22±4,21, а при дефіциті вітаміну *D* – 36,13±7,61. Після проведеного генотипування і поділу за визначеним генотипом підібрана схема корекції вітамінодефіциту. Для генотипу *G/G* призначений холекальциферол у дозі 6000 МО тривалістю 2 місяці. Хворі з генотипом *G/A* та *A/A* отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО впродовж двох місяців з подальшим визначенням рівня вітаміну *D* у сироватці крові.

**Висновки.** Для носіїв алеля *A* (генотипи *AA* і *AG*) встановлено генетичний ризик розвитку дефіциту вітаміну *D* за вищевказаним генетичним маркером вище середньопопуляційного рівня. Для пацієнтів із помірною та вираженою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та ознаками синдрому мальабсорбції рекомендується перевіряти не лише рівень 25 (ОН)*D* у сироватці крові, але й проводити визначення поліморфного варіанта гена *VDR* для затвердження подальшої тактики лікування – визначення оптимальної дози препарату та перевірки його ефективності.

## АНАЛИЗ СВЯЗИ *BSML* ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VDR* С ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ

Т.Ю.Лазарук, О.И.Федив, О.Ю.Олиник

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** ген *VDR*, *BsmI* полиморфизма, дефицит витамина *D*, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

**Цель работы** – провести анализ ассоциации *BsmI* полиморфизма гена рецептора витамина *D* у пациентов с коморбидной патологией - хроническим панкреатитом (ХП) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ), а также провести коррекцию уровня витамина *D*.

**Материал и методы.** Изучено состояние здоровья 57 больных на ХП с сопутствующим ХОБЛ, которые находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении КНС «Черновицкая областная клиническая больница». ХОБЛ находился в состоянии устойчивой или нестойкой

Буковинский медицинский вестник. Т.25, № 2 (98). С. 66-72.

ремиссии. Средний возраст обследованных больных ( $52,36 \pm 1,83$ ) лет, то есть преобладали лица трудоспособного возраста.

**Результаты.** Пятьдесят семь обследованных пациентов имели дефицит витамина D. Пациентов с нормальным уровнем витамина не зафиксировано. Итак, средний уровень витамина D у респондентов с недостаточностью был  $59,22 \pm 4,21$ , а при дефиците витамина D -  $36,13 \pm 7,61$ . После проведенного генотипирования и разделения по определенным генотипам подобрана схема коррекции витаминдефицита. Для носителей генотипа G/G назначен курс холекальциферола в дозе 6000 МЕ продолжительностью два месяца. Больные с генотипом G/A и A/A получали вышеуказанный препарат в дозе 8000 МЕ в течение двух месяцев с последующим определением уровня витамина D в сыворотке крови.

**Выводы.** Для носителей аллеля A (генотипы A/A и A/G) установлено генетический риск развития дефицита витамина D по вышеуказанному генетическому маркеру выше среднепопуляционного уровня. Для пациентов с умеренной и выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и признаками синдрома мальабсорбции рекомендуется проверять не только уровень 25 (OH) D в сыворотке крови, но и проводить определение полиморфного варианта гена VDR для утверждения дальнейшей тактики лечения - определение оптимальной дозы и проверки его эффективности.

## **ANALYSIS BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR BSML POLYMORPHISM AND EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH COMORBIDITY: CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

*T.Yu. Lazaruk, O.I. Fediv, O.Yu. Olinyk*

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** VDR gene, bsml polymorphism, vitamin D deficiency, exocrine pancreatic insufficiency.

*Bukovinian Medical Herald. V.25, № 2 (98). P. 66-72.*

The objective of the research is to analyze the association of Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with comorbidity - chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as to correct the serum vitamin D level.

**Material and methods.** The study included 57 patients with CP with concomitant COPD, who were hospitalized in the gastroenterology department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. COPD was in a state of stable or unstable remission. The average age of the examined patients was  $52.36 \pm 1.83$  years. The inclusion criterion was vitamin D deficiency diagnosed in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. The exclusion criterion was another nosology that could cause disorders of vitamin D metabolism.

**Results.** 57 patients had vitamin D deficiency. No patients with normal vitamin levels were recorded. Thus, the average level of vitamin D in respondents with vitamin D deficiency was  $36.13 \pm 7.61$ . After genotyping and distribution according to a specific genotype, a vitamin deficiency correction scheme was selected. Cholecalciferol at a dose of 6000 IU for 2 months was prescribed for the G/G genotype patients. Patients with G/A and A/A genotypes received the same drug at a dose of 8000 IU for 2 months, followed by determination of serum vitamin D levels.

**Conclusions.** For patients with A allele (genotypes AA and AG), the genetic risk of developing vitamin D deficiency is higher than the average population level. For patients with moderate and severe exocrine pancreatic insufficiency and signs of malabsorption syndrome, it is recommended to check not only the level of 25 (OH) D in the serum, but also to determine the polymorphic variant

## Оригінальні дослідження

*of the VDR gene to approve further treatment tactics - determine the optimal dose and check its effectiveness.*

**Вступ.** Численні наукові праці фіксують увагу на поширеність гіповітамінозу вітаміну D у світі. Згідно з отриманими результатами дослідження, яке проводили у 18 країнах, що локалізуються в різних широтах, недостатність вітаміну D (сироватковий рівень 25(OH) D менше, ніж 30 нг/мл) виявлено в 92,1 % мешканців Кореї; 90,4 % — Японії; 84,9 % — Лівану; 76,7 % — Туреччини; 74,5 % — Великобританії, 68,0 % — Німеччини; 67,1 % — Мексики; 64,7 % — Іспанії [1]. За даними Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, лише 4 % мешканців України мають достатній рівень вітаміну D [2].

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів, проте сам по собі він відрізняється від інших вітамінів і поводить себе, як справжній гормон. За рахунок низки ознак (численні ефекти на різні органи та системи за рахунок взаємодії з близько 2000 генами, біологічно неактивний, проходить два ступені метаболізації для перетворення на активну форму) отримав свою назву D-гормон (кальцитріол) [3].

Найважливішим способом реалізації біологічних ефектів вітаміну D є активація рецепторів вітаміну D (VDR), які відносять до ядерних рецепторів сімейства ліганд-активуючих факторів транскрипції. Ефекти вітаміну D мають геномні та негеномні механізми. Геномні механізми регулюються взаємодією рецептора вітаміну D і геномною ДНК, позагеномні – асоціація з VDR на поверхні низки клітин [4].

Ген VDR знаходиться на короткому плечі хромосоми 12 (12q13.1) і складається з 9 екзонів і 8 інтронів. Він має високу варіабельність поліморфних послідовностей, які виникають у кодуючих та некодуючих частинах гена, і це веде до змін його функції за рахунок активації експресії гена, рідше структури білка. Метод виявлення алелів заснований на поліморфізмі довжин рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки певними рестриктазами. З більш ніж 30 відомих однонуклеотидних послідовностей (single nucleotide polymorphism, SNP), найбільш вивченими є ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) і Cdx2 (rs11568820) [5].

Рецептор VDR знаходиться не лише у звичних органах-мішенях вітаміну D (кістки, нирки, кишечник), а в понад 30 органах і тканинах всього організму (серце, підшлункова залоза, легені, мозок, жирова тканина та ін.) [6,7,8,9,10]. При фізіологічних умовах працюють 10–20% рецепторів, при дефіциті — всього 1–2%. Уведенням високих доз можна заповнити майже 100% рецепторів, проте максимальна відповідь досягається вже при 30–50% рівні їх зайнятості [11].

Беручи до уваги активну участь вітаміну D у метаболічних процесах, вважається, що недостатність або дефіцит вітаміну D у крові тісно пов'язані з розвитком низки захворювань або виникненням загострень. Як відомо, окреслено перелік захворювань, що пов'язані з дефіцитом вітаміну D (серед них захворювання легень – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), а також хвороби, що супроводжуються мальдігестією). При рівні 25 (OH) D вище 50 нг/мл (125 нмоль/л) проти 20 нг/мл пов'язують зі зменшенням інфекційних загострень ХОЗЛ на 27 % [12]. Звичайно, вітамін D не є патогенетичним чинником розвитку цих захворювань, але він бере участь у патологічних побу-довах, призводить до важчого перебігу захворювання та резистентності до лікування.

Аналізуючи вищевказане, виникає питання про ймовірну роль рецепторів вітаміну D у патогенетичних механізмах захворювань підшлункової залози, а саме хронічного панкреатиту та загострень ХОЗЛ, тому нами вирішено дослідити взаємозв'язок статусу вітаміну D з поліморфізмом гена рецептора вітаміну D.

**Мета дослідження.** Провести аналіз асоціації BsmI поліморфізму гена рецептора вітаміну D у пацієнтів з коморбідністю – хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), а також здійснити корекцію рівня вітаміну D.

**Матеріал і методи.** Вивчено стан здоров'я 60 хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» в період із жовтня 2018 року по грудень 2019 року. ХОЗЛ перебував у стані стійкої або нестійкої ремісії. Вік обстежених хворих коливався від 40 до 64 років, але основний відсоток (57%) віком - 45-59 років (середній вік – 52,36 ± 1,83), тобто переважали особи працездатного віку.

Діагноз хронічного панкреатиту встановлювали згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року [13]. При встановленні діагнозу хронічного обструктивного захворювання легень керувалися Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 555 від 27.06.2013 року та оновленими рекомендаціями GOLD-2020 [14]. Також взяті до уваги європейські та американські стандарти класифікації, діагностики та лікування. Кожен пацієнт підписав інформовану згоду на проведення дослідження (за рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000р.).

Критерієм включення діагностованих дефіцит вітаміну D у плазмі крові пацієнтів із хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Критерієм виключення була інша нозологія, яка може спричинити порушення обміну вітаміну D.

Кров для визначення біохімічних показників забирали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, об'ємом 20 мл, у день надходження до стаціонару та після проведеного лікування (через 3 місяці).

Кількісне визначення концентрації 25-OH загального вітаміну D (25-OH Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) у людській сироватці проводили за допомогою імуно-

ферментного методу (ІФА) відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Діапазон вимірювання: 0+2,0 Б/ 96 вимірювань.

З метою визначення зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) досліджували рівень фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA від BIOSERV Diagnostics – це твердофазний імуносорбентний аналіз, що базується на використанні техніки подвійного “сендвіча” з використанням двох поліклональних антитіл. Оцінювали отриманий результат згідно із загальноприйнятими нормами: виражена екзокринна панкреатична недостатність - <100 мг еластази на 1 г фекалій; помірна екзокринна панкреатична недостатність - 100-150 мг еластази на 1г фекалій; легка екзокринна панкреатична недостатність – 150-200 мг/г; нормальна екзокринна функція ПЗ - >200 мг еластази на 1 г фекалій.

Визначення гена VDR (Bsm1 поліморфізм), міжнародний код поліморфізму – rs1544410, проводили за

допомогою полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу. Після отримання зразків виділеної ДНК одночасно проведено дві реакції ампліфікації з двома парами алей-специфічних праймерів (прямого та зворотного). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю закону Hardy-Weinberg. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

У 2014 р. співробітниками відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» розроблено та запатентовано схему індивідуальної цільової терапії дефіциту вітаміну D, що складається з двох етапів — терапії насичення та підтримуючої терапії. Тривалість терапії насичення розраховували за формулою:  $n = (100 - PBD) \text{ МТ} / 100$ , де n — тривалість терапії (дні), PBD — рівень 25(OH)D у сироватці крові (нг/мл), МТ — маса тіла (кг). Корекція дефіциту проведена препаратом холекальциферолу в індивідуально підібраній дозі з урахуванням поліморфізму гена VDR.

Таблиця 1

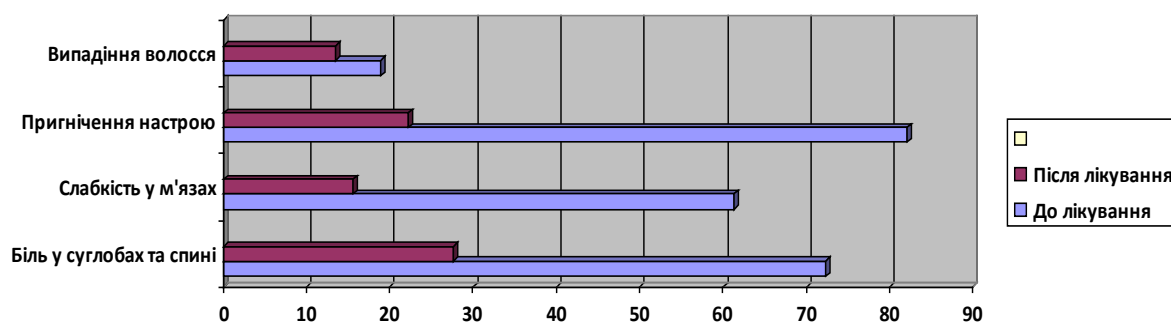
**Насичення крові вітаміном D у пацієнтів із хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)**

Показник	Недостатність віт. D 50-75 нмоль/л, (n=3)	Дефіцит віт. D – 0-50 нмоль/л, (n=57)
Вітамін D, нмоль/л	59,22±4,21	36,13±7,61

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів із дефіцитом вітаміну D за різними генотипами поліморфізму Bsm1 гена рецептора вітаміну D (VDR) з урахуванням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози**

Генотип	Дефіцит вітаміну D (0-50 нмоль/л), n=57	
	Виражена ЗСН ПЗ, n=19	Помірна ЗСН ПЗ, n=38
G/G	4	18
G/A	5	14
A/A	10	6



**Рис. 1.** Динаміка проявів вітамінодефіциту під впливом лікування, %

**Примітка:** Різниця між показниками до та після лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

## Оригінальні дослідження

При визначенні в пацієнтів генотипу G/G доза холекальциферолу складала 6000 МО. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО. Для респондентів нашого дослідження тривалість терапевтичного прийому препарату вітаміну D складала три місяці, після чого проведено повторне дослідження сироваткового рівня 25(OH)D і призначено підтримуючу терапію у дозі 2000 МО з вересня по квітень.

Отримані дані статистично оброблені за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 6.1» та Microsoft Office Excel.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усім обстеженим пацієнтам проведено кількісне визначення сироваткового рівня вітаміну D у крові. Отримані результати хворих із коморбідною патологією свідчать про виражений дефіцит вітаміну D. Так, з 60 обстежених пацієнтів троє хворих (5%) мали недостатність вітаміну D і 57 (95%) – дефіцит. Пацієнтів із нормальним рівнем вітаміну не зафіксовано. Отже, середній рівень вітаміну D у респондентів із недостатністю був  $59,22 \pm 4,21$ , а при дефіциті вітаміну D –  $36,13 \pm 7,61$  (табл. 1).

Усім пацієнтам із дефіцитом вітаміну D проведено визначення зовнішньосекреторної активності підшлункової залози за рівнем фекальної еластази. Аналізуючи отримані показники, у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D траплялась виражена ( $n=19$ ) та помірна ( $n=38$ ) зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) підшлункової залози.

Синдром екзокринної недостатності ПЗ є наслідком неповного розщеплення складників харчування, найбільше білків і жирів, та проблем із процесами всмоктування (мальабсорбції), що, у свою чергу, спричиняє глибокі розлади травлення. Ферменти ПЗ сприяють гідролітичному розщепленню харчових продуктів до дрібніших метаболітів, які всмоктуються. Основні складові секрету ПЗ (амілаза, хімотрипсин, трипсин, ліпаза) володіють різним ступенем активності залежно від просування хімусу по кишечнику. Внаслідок нестачі ферментів ПЗ транзит кишкового вмісту прискорюється. Цей феномен носить важливе патофізіологічне значення. Процес перетравлення їжі змінює свою локалізацію на дистальні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і стає неповноцінним. Дані особливості спричиняють виникнення ланцюга метаболічних розладів не лише білкового і жирового обміну, а і процесів засвоєння жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К.

Обстежені пацієнти також скаржилися на пригнічення настрою (83%), біль у спині, кістках, суглобах (72%), невмотивовану слабкість у м'язах (62%), випадіння волосся (18%). Ймовірно, дані ознаки свідчать про нестачу або дефіцит вітаміну D. Справа в тому, що рецептор вітаміну D наявний у нервових клітинах. Існує зв'язок між хронічним болем та низьким рівнем вітаміну D у крові, що може бути пов'язано з взаємодією між вітамінними та больовими чутливими нервовими клітинами [10].

Згідно з генетичним тестуванням, всіх пацієнтів з дефіцитом вітаміну D розподілили на групи відповідно до визначених алелів поліморфного маркера rs1544410

гена G/A гена ядерного рецептора вітаміну D VDR на наступні генотипи: G/G, G/A, A/A (табл. 2). До першої групи ввійшли 22 пацієнти (41,6%), до другої – 19 (31,7%), до третьої – 16 (26,7%). Генотипування хворих із різними показниками зовнішньосекреторної недостатності дало можливість дослідити частоту, з якою трапляються окремі варіанти гена VDR залежно від рівня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а також порівняти їх і відслідкувати певну залежність груп одна від одної.

Серед власників сприятливого генотипу G/G переважали пацієнти з помірно зовнішньосекреторною недостатністю. Навпаки, серед носіїв A/A генотипу домінували особи з вираженою недостатністю секреції підшлункової залози.

Зазвичай, для корекції вітамінодефіциту використовують препарати вітаміну D, які зареєстровані в Україні, і на фармацевтичній арені представлені у формі масляного та водного розчинів з активною діючою речовиною холекальциферол. Відомо, що вітамін D належить до жиророзчинних вітамінів, тому, обираючи форму препарату для відновлення його балансу в крові, зупинилися на масляному розчині вітаміну D. Призначення жиророзчинної форми вітаміну D є більш обґрунтованим, адже має схожість з рецепторами VDR, відповідно, і ефективність взаємодії вітамін-рецептор є вищою. Крім того, жиророзчинні препарати не мають у своєму складі консервантів та штучних добавок, адже вітамін D зберігає свою стабільність в олійному розчині без будь-яких додаткових речовин, позаяк водні розчини містять спеціальні домішки для підтримки стабільності препарату [11].

Після проведеного генотипування і поділу за визначеним генотипом підібрана схема корекції вітамінодефіциту. Для генотипу G/G призначений холекальциферол у дозі 6000 МО тривалістю два місяці. Хворі з генотипом G/A та A/A отримували вищевказаний препарат у дозі 8000 МО впродовж двох місяців з подальшим визначенням рівня вітаміну D у сироватці крові.

Характерно, що після прийому холекальциферолу згідно з вищевказаною схемою, скарги на різні прояви астеничного синдрому та вітамінодефіциту достовірно зменшились (рис.1).

Після проведеної корекції тривалістю два місяці рівень сироваткового вітаміну D у пацієнтів з генотипом G/G перебував у межах норми. Для хворих даної групи підібрана підтримуюча доза 1500 МО холекальциферолу впродовж року з періодичним моніторингом рівня 25(OH)D у сироватці крові. Що стосується носіїв алеля А, то рівень вітаміну D не дістався нормального показника, хоча він достовірно збільшився ( $p < 0,05$ ). Тому для нормалізації цього критерію, терапію насичення продовжили ще на місяць із подальшим визначенням рівня 25(OH)D та призначенням підтримуючої терапії у дозі 2000 МО.

### Висновки

1. Для носіїв алеля А (генотипи АА і АG) встановлено генетичний ризик розвитку дефіциту вітаміну D

за вищевказаним генетичним маркером вище середньо-популяційного рівня.

2. Для пацієнтів із помірною та вираженою зовнішньо-секреторною недостатністю підшлункової залози та ознаками синдрому мальабсорбції рекомендується перевіряти не лише рівень 25 (ОН)D у сироватці крові, але й проводити визначення поліморфного варіанта гена VDR для затвердження подальшої тактики лікування – визначення оптимальної дози препарату та перевірки його ефективності.

**Перспективою подальших досліджень є визначення інших поліморфних варіантів гена VDR для призначення шляхів корекції в пацієнтів із дефіцитом та недостатністю вітаміну D з урахуванням генотипу.**

#### Список літератури

1. Yadav A, Kumar J, Bhai VN. Vitamin D Deficiency: Definition Matters! *Indian Pediatr.* 2020 Nov 15;57(11):1083-84. DOI: 10.1007/s13312-020-2049-6.
2. Поворознюк ВВ, Дєдух НВ, Яковенчук НМ. Вітамін D та остеоартроз. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2018;8(1):14-23. DOI: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693.
3. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10;5(1):111-48. DOI: 10.3390/nu5010111.
4. Громова ОА, Торшин ІЮ, Спиричев ВБ. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D. *Медицинский совет.* 2016;1:12-21.
5. Пальшина АМ, Пальшина СГ, Сафонова СЛ, Пальшин ВГ. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина D и полиморфизм гена рецептора витамина D. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Медицинские науки.* 2018;3(12):34-42. DOI: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18855.
6. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Oct 19;11:2597-2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382.
7. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009 Nov-Dec;22(6):698-706. DOI: 10.3122/jabfm.2009.06.090037.
8. Мазур ІП, Новошицький ВС. Вітамін D: метаболізм, функції та важливість для організму людини. Роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология.* 2014;1:40-5.
9. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
10. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients.* 2019 Jun 27;11(7):1460. DOI: 10.3390/nu11071460.
11. Чекман ІС, Горчакова НО, Бережний ВВ, Давидюк АВ, Романько МР. Фармакологія вітаміну D. *Современная педиатрия.* 2017;2:28-36. DOI: 10.15574/SP.2017.82.28.
12. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Vitamin D supplementation could prevent and

Treat Influenza, Coronavirus and Pneumonia Infections. *Nutrients.* 2020;12:988. DOI: 10.3390/nu12040988.

13. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140910\\_0638.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140910_0638.html)

14. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130627\\_0555.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html)

#### References

1. Yadav A, Kumar J, Bhai VN. Vitamin D Deficiency: Definition Matters! *Indian Pediatr.* 2020 Nov 15;57(11):1083-84. DOI: 10.1007/s13312-020-2049-6.
2. Povorozniuk VV, Diedukh NV, Yakovenchuk NM. Vitamin D ta osteoartroz [Vitamin D and osteoarthritis]. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik.* 2018;8(1):14-23. DOI: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693. (in Ukrainian).
3. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10;5(1):111-48. DOI: 10.3390/nu5010111.
4. Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. Polnogenomnyy analiz saytov svyazyvaniya retseptora vitamina D [Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites]. *Meditsinskiy sovet.* 2016;1:12-21. (in Russian).
5. Pal'shina AM, Pal'shina SG, Safonova SL, Pal'shin VG. Na zametku klinitsistu: sovremennyy vzglyad na metabolizm vitamina D i polimorfizm gena retseptora vitamina D [Note to the clinician: a modern view of vitamin D metabolism and vitamin D receptor gene polymorphism]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Meditsinskie nauki.* 2018;3(12):34-42. DOI: 10.25587/SVFU.2018.3(13).18855 (in Russian).
6. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Oct 19;11:2597-2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382.
7. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009 Nov-Dec;22(6):698-706. DOI: 10.3122/jabfm.2009.06.090037.
8. Mazur IP, Novoshyts'kyi Vle. Vitamin D: metabolism, funktsii ta vazhlyvist' dlia orhanizmu liudyny. Rol' u patohenezi heneralizovanoho parodontytu [Vitamin D: metabolism, function and importance for the human body. Role in the pathogenesis of generalized periodontitis]. *Sovremennaya stomatologiya.* 2014;1:40-5. (in Ukrainian).
9. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
10. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients.* 2019 Jun 27;11(7):1460. DOI: 10.3390/nu11071460.
11. Chekman IS, Horchakova NO, Berezhnyi VV, Davydiuk AV, Roman'ko MR. Farmakologhiia vitaminu D [Pharmacology of vitamin D]. *Sovremennaya pediatriya.* 2017;82(2):28-36. DOI: 10.15574/SP.2017.82.28. (in Russian).
12. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Vitamin D supplementation could prevent and Treat Influenza, Coronavirus and Pneumonia Infections. *Nutrients.* 2020;12:988. DOI: 10.3390/nu12040988.
13. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140910\\_0638.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140910_0638.html)
14. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130627\\_0555.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html)

#### Відомості про авторів

Лазарук Тетяна Юріївна – аспірант кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

Федів Олександр Іванович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

Оліник Оксана Юріївна – канд. мед. наук, доц., доц. кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

---

**Оригінальні дослідження**

---

**Сведения об авторах**

Лазарук Татьяна Юрьевна - аспирант кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Федив Александр Иванович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренней медицины и инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Олиник Оксана Юрьевна - канд. мед. наук, доц., доц. кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors**

Lazaruk Tetyana – graduate student of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Fediv Oleksandr – MD, professor, Head of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Olynyk Oksana – Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of Internal Medicine and Infectious Diseases of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 4.05.2021*

*Рецензент — проф. Волошин О.І.*

*© Т.Ю. Лазарук, О.І. Федів, О.Ю. Оліник, 2021*

---