

# Ефекти вітаміну D при різних патологіях

Л.К. Соколова,  
В.М. Пушкар'юв,  
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Вітамін D (vitamin D, VD), це універсальний стероїдний гормон, який регулює активність кількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, зокрема інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак та когнітивні порушення. Крім того, дослідження 2020 року показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширення дефіциту або недостатності VD у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є важкі хронічні захворювання. Потенціал VD терапії для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та енергії Т-клітин, пригнічують активність В-клітин та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, корисні для профілактики та лікування ЦД 1-го типу. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД 2-го типу та ожирінні. Сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Оскільки VD регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про важливість VD для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії. VD посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі при респіраторних вірусних інфекціях. Показано, що введення VD пацієнтам з його дефіцитом допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Приймання VD в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювань дихальних шляхів надає їм додатковий захист. Під час пандемії бажано приймати 1000-2000 МО на день у формі полівітамінів або добавок VD. Щоденне вживання VD рекомендується через короткий період його напіврозпаду в циркуляції. VD може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19, а також для осіб з його дефіцитом.

**Ключові слова:** вітамін D, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, COVID-19, когнітивні порушення, ожиріння, ретинопатія, імунна система.

## Загальна характеристика вітаміну D (VD)

За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, але не пов'язані зі скелетом, зокрема ІР, метаболічний синдром, ЦД 2-го типу

(ЦД2), ССЗ, когнітивні порушення та ретинопатія. Крім того, останні дослідження показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби [1-3].

VD — жиророзчинний стероїдний гормон, що надходить із харчового раціону, а також шляхом синтезу за дії сонячних променів на шкіру, клітинні мембрани якої багаті на кератини. Вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) і вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) виробляються при ультрафіолетовому випромінюванні В (UVB; довжина хвилі від 290 до 315 нм). Вітамін D<sub>3</sub> утворюється з превітаміна D<sub>3</sub>, який модифікується при УФ-опроміненні з провітаміну D<sub>3</sub> [4, 5]. Значна частина 25(OH)D (кальцидіолу) надходить через перетворення в шкірі під дією UVB. Альтернативним джерелом є харчовий раціон. Тварини й риби містять вітамін D<sub>3</sub>, гриби містять вітамін D<sub>2</sub>. VD може зберігатися в жировій тканині або перетворюється у 25(OH)D у печінці. VD шляхом двох гідроксильовань перетворюється в активний метаболіт.

Перше гідроксильовання VD відбувається в печінці, де він метаболізується до 25(OH)D цитохромом P450 2R1 (CYP2R1). 25(OH)D зв'язується з VD-зв'язуючим білком (vitamin D binding protein, DBP) і може надходити в кров у стабільній формі. 25(OH)D-DBP комплекс виводиться з організму з сечею і реабсорбується через мегалін (low density lipoprotein-related protein 2, LRP2) — мультилігандний сміттєвий (scavenger) рецептор у проксимальних канальцях, де комплекс перетворюється 25-гідроксивітамін D-1 $\alpha$ -гідроксилазою (CYP27B1) в його активну форму 1,25-дигідроксивітамін D [6]. Зараз відомо, що й інші тканини містять 1 $\alpha$ -гідроксилазну ферментативну активність [7]. Експресія гена *CYP27B1* у нирках опосередковується різними факторами. Паратгормон, гіпокальціємія, гіпофосфатемія і кальцитонін активують *CYP27B1* і можуть збільшувати рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D. З іншого боку, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, за механізмом зворотного зв'язку, і фактор росту фібробластів 23 (FGF23) інгібують *CYP27B1* і можуть зменшувати кількість активованої форми VD [8]. Зв'язування 1,25(OH)<sub>2</sub>D із рецептором VD (VDR) в ядрах, діючи на респонсивні елементи (VDRE), впливає на транскрипцію багатьох генів, зокрема й генів, що регулюють клітинний цикл і ангіогенез. На додаток, висунута гіпотеза щодо існування мембранозв'язаних VDR, що опосередковують швидкі негеномні ефекти [9].

1,25(OH)<sub>2</sub>D сприяє всмоктуванню дієтального кальцію і фосфору в кишківнику і регулює реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях. Оскільки VDR експресуються в різних органах (серце, печінка, кровоносні судини й ЦНС), 25-гідроксивітамін D-1 $\alpha$ -гідроксилаза також експресується в цих тканинах. Вважається, що 25(OH)D є єдиним попередником 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Недавні роботи показали, що 25(OH)D має слабку афінність до VDR і впливає на деякі тканини в аутокринній або паракринній системах. Контроль ферментативної активності позаниркової D-1 $\alpha$ -гідроксилази відрізняється від регуляції ферменту в клітинах ниркових канальців [6, 10].

Численні фактори впливають на рівень 25(OH)D в організмі, включаючи харчування, вплив сонячного світла, фізичну активність на свіжому повітрі та колір шкіри. Однак наразі немає єдиної думки щодо визначення оптимального рівня VD у сироватці крові та його харчових потреб. Наприклад, дефіцитом вважається рівень 25(OH)D нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл) і рекомендовані рівні вище принаймні 75 нмоль/л (30 нг/мл), а краще від 100 до 150 нмоль/л (40-60 нг/мл) [11], інші рекомендують використовувати значно нижчий показник 12,5 нг/мл для визначення дефіциту VD. Крім того, поріг достатності може бути різним для різних захворювань та станів, що ускладнює встановлення оптимальних контрольних значень [7, 11].

Зараз VD приписують різні ролі: він сприяє розвитку, захисту, сигналінгу і пластичності нервової системи, пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), здійснює захисну дію щодо ендотелію судин і покращує чутливість до інсуліну. Статус VD було запропоновано як біомаркер загального стану здоров'я, а гіповітаміноз корелює за наявності метаболічного синдрому, ССЗ, раку, інфекцій, нервово-м'язових розладів і загальної смертності [9].

### **Вітамін D і цукровий діабет**

*Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1).* ЦД1 — це хронічне аутоімунне захворювання, пов'язане з дегенерацією  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що призводить до неможливості виробляти інсулін і, як наслідок, необхідності екзогенного введення інсуліну. Численні дослідження,

## Огляди

проведені в багатьох країнах показали, що у хворих на ЦД1 значно нижчий рівень 25(OH)D та вища поширеність дефіциту VD порівняно з контролем [12].

Дефіцит VD пов'язаний із секрецією інсуліну, IP і дисфункцією  $\beta$ -клітин підшлункової залози [13, 14]. Секреція інсуліну підшлунковою залозою пригнічується при дефіциті VD. Він бере участь у метаболізмі глюкози, про що свідчить зв'язування VD із VDR на  $\beta$ -клітинах, експресія  $1\alpha$ -гідроксилази в  $\beta$ -клітинах, посилення секреції інсуліну шляхом регулювання концентрації позаклітинного кальцію і транспорту іона через клітинну мембрану  $\beta$ -клітин та підтримання внутрішньоклітинного цитозольного пулу кальцію [15]. VD регулює функцію кальбіндину — кальцій-зв'язуючого білка, знайденого в панкреатичних  $\beta$ -клітинах, який виступає як модулятор стимульованої деполяризацією клітинної мембрани секреції інсуліну, через регуляцію концентрації внутрішньоклітинного кальцію. PTH, концентрація якого регулюється вітаміном D, також пов'язаний із синтезом і секрецією інсуліну в підшлунковій залозі. Введення VD відновлює секрецію глюкозо-стимульованого інсуліну і сприяє виживанню  $\beta$ -клітин шляхом модулювання утворення та ефектів цитокінів [6].

Окрім впливу сонячного світла, дієтарних звичок та добавок VD, поліморфізм генів (SNP), що беруть участь у метаболізмі VD, особливо тих, що кодують VD-гідроксилази, VDBP та VDR — може впливати на ризик розвитку аутоімунності щодо острівців та, як наслідок, ЦД1. Встановлено, що SNP у генах, критичних для синтезу, транспорту та дії VD, можуть підвищувати ризик розвитку ЦД1. Зокрема, ці SNP можуть бути пов'язані зі зниженням активності та експресії VDR, 25-гідроксилази та  $1\alpha$ -гідроксилази, а також зі зниженою афінністю VDBP до метаболітів VD, потенційно впливаючи на рівень VD, що циркулює, та його імуномодуляторні ефекти [14].

*Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2).* Дослідження на тваринах показали, що VD є основним фактором, необхідним для нормальної секреції інсуліну. VD знижує IP, ймовірно, через його вплив на метаболізм кальцію і фосфору і через up-регуляцію гена рецептора інсуліну. Порівняно зі здоровими людьми, у пацієнтів

із ЦД2 концентрація 25(OH)D в крові значно нижча. Крім того, дефіцит VD більше поширений у жінок із ЦД2, а літні люди з дефіцитом VD, секретують більше інсуліну після приймання глюкози. Обстеження 5677 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози показало, що застосування VD підвищувало чутливість до інсуліну на 54% [16]. В іншій роботі на 126 здорових людях, показано, що існує прямий зв'язок між чутливістю до інсуліну і рівнем 25(OH)D, і дефіцит VD негативно впливає на функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин. Подальше обстеження 4843 пацієнтів із ЦД2 протягом 20 років, показало, що споживання VD пов'язано зі зниженням поширеності ЦД2 [17].

З вітаміном D також пов'язана чутливість до інсуліну, яка регулюється шляхом стимуляції експресії рецепторів інсуліну. Крім того, VD підвищує чутливість до інсуліну, сприяючи експресії PPAR $\delta$ , який є широко розповсюдженим членом сімейства ядерних рецепторів PPAR — сенсорів жирних кислот і їх регуляторів в скелетних м'язах і жировій тканині [18]. Внутрішньоклітинний кальцій є ключовим фактором IP в периферичних тканинах через порушення трансдукції сигналів, що призводить до зниження рівня активності транспортерів глюкози [6]. Непрямий вплив VD здійснює, регулюючи транспорт кальцію через клітинну мембрану і впливаючи на рівень внутрішньоклітинного кальцію. Низький рівень VD викликає вторинний гіперпаратиреоз, а підвищені рівні паратгормону також пов'язані з ЦД. Обстеження 494 жінок показало, що знижений рівень VD разом із підвищеним вмістом паратгормону, є незалежними предикторами дисфункції  $\beta$ -клітин, IP і глікемії [19].

VD також впливає на резистентність до інсуліну через РААС. Дослідження на тваринах показали, що VD негативно регулює експресію генів реніну. Зниження рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  збільшувало продукцію реніну нирками та активувало систему РААС [20]. Показано також, що ангіотензин II пригнічує дію інсуліну в судинах і скелетних м'язах, порушуючи засвоєння глюкози [21].

Системне запалення відіграє важливу роль в IP і ССЗ у пацієнтів із ЦД2. Оскільки  $\beta$ -клітини в підшлунковій залозі піддаються

індукованому цитокінами апоптозу, високий рівень запалення є причиною погіршення глікемічного контролю. VD знижує ефекти системного запалення і захищає  $\beta$ -клітини від загибелі за допомогою прямої модуляції експресії та активності цитокінів, як це було продемонстровано на тваринних моделях [6]. У пацієнтів із ЦД2, інкубація ізольованих моноцитів з  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  знижувала експресію запальних цитокінів, що впливають на резистентність до інсуліну, таких як інтерлейкіни-1 і -6 (IL-1 та IL-6), і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) [22]. Дослідження механізмів впливу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на експресію цитокінів показало, що в основі пригнічення секреції IL-6 в адипоцитах людини лежить інгібування фосфорилування і деградації інгібітора I $\kappa$ B (inhibitor  $\kappa$ B), а отже — неактивність NF- $\kappa$ B [23].

У досліджах *in vitro* моноцити від пацієнтів із діабетом та дефіцитом VD культивували або в сироватці пацієнта або в VD-дефіцитних середовищах із додаванням  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Додавання  $25(\text{OH})\text{D}_3$  до моноцитів знижувало їх адгезію до фібронектину і здатність до міграції, стимульовану хемоаттрактантом моноцитів-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1). Відповідно,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  знижував експресію хемокінового рецептора CCR2 і маркерів адгезії  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-інтегринів.  $25(\text{OH})\text{D}_3$  пригнічує в моноцитах стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER-стрес) і експресію скавенджер-рецептора SR-A1. Відсутність SR-A1 запобігає підвищеній адгезії та міграції макрофагів, викликаних дефіцитом VD. Крім того, пригнічення експресії SR-A1 знімає індукцію тапсігаргіном (індуктор ER-стресу) адгезії, міграції та експресії пов'язаних із ними мембранних рецепторів. Ці результати вказують на активацію сигнальної взаємодії моноцитів/макрофагів із VD через  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , як потенційного механізму, що може модулювати адгезію і міграцію клітин у діабетичних хворих [24-26].

Обстеження великої когорти людей показали, що базовий рівень концентрації  $25(\text{OH})\text{D}$  у пацієнтів без ЦД був пов'язаний обернено пропорційною залежністю з ризиком розвитку гіперглікемії та IP в десятирічній перспективі. Отже, низькі рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  є фактором ризику для ЦД2 [6, 27].

Як вказувалося, VD зменшує IP і сприяє секреції інсуліну. Тому в клінічних випробуваннях часто використовують оцінку IP, рівня глюкози в плазмі натще і рівня гемоглобіну A1c. Деякі клінічні випробування оцінювали комбіновані ефекти VD і добавок кальцію на гомеостаз глюкози у хворих на ЦД і здорових людей [28]. Ці дослідження показують, що VD разом з адекватними рівнями кальцію можуть бути необхідні для поліпшення глікемічного статусу.

Отже, низькі рівні  $25(\text{OH})\text{D}$  є фактором ризику для ЦД2. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення. Показано, що пероральні добавки VD збільшують рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові та ефективно знижують резистентність до інсуліну. Цей ефект був особливо помітним, коли VD застосовували у великих дозах і протягом короткого періоду, а також у пацієнтів, які не страждали на ожиріння із дефіцитом VD або з оптимальним глікемічним контролем [29].

**Ожиріння.** Недостатність VD найчастіше зумовлена недостатнім синтезом холекальциферолу в шкірі та надходженням VD з їжею, але може також виникнути внаслідок такого патологічного стану, як ожиріння. При ожирінні концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  в сироватці крові є низькою і суттєво не збільшується після приймання VD, а втрата ваги покращує його статус [30]. В осіб з ожирінням спостерігався зворотний зв'язок між ІМТ та вмістом  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці [31]. Припускається, що секвестрація VD у жирових тканинах та розведення вжитого або синтезованого в шкірі VD у великій жировій масі пацієнтів з ожирінням пояснюють цей ефект. Хоча є й альтернативний механізм, який обмежує утворення  $25(\text{OH})\text{D}$  через зменшення експресії CYP2R1, основної печінкової вітаміну D/25-гідроксилази [30]. Ожиріння пригнічує експресію цього цитохрому як у мишей, так і в людей. У мишачій моделі ожиріння, індукованого дієтою, рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  у плазмі крові помітно зменшувався. Відповідно, у печінці експресія CYP2R1 була сильно пригнічена. Крім того, ожиріння гальмувало експресію CYP2R1 у кількох позапечінкових тканинах: нирках, коричневій жировій тканині та яечках. Крім того, у мишей ожиріння пригнічувало експресію VDR у коричневій

## Огляди

жировій тканині. Вважається, що в мишей репресія CYP2R1 у печінці відіграє важливу роль у дефіциті VD, спричиненому ожирінням. На тепер незрозуміло, чи може зниження регуляції CYP2R1 у позапечінкових тканинах сприяти зниженню вмісту 25(OH)D у плазмі, однак ожиріння може впливати принаймні на локальні концентрації 25(OH)D [32].

*Гестаційний цукровий діабет (ГЦД).* VD відіграє значну роль при вагітності, онкологічних захворюваннях, гіпертонії, ЦД, завдяки наявності VDR у більшості тканин. ГЦД — це стан, при якому вагітна жінка втрачає толерантність до глюкози внаслідок змін метаболізму вуглеводів у матері, що прогресують. Рівень глюкози при цьому підвищується і симптоми ЦД стають помітними. ГЦД в основному діагностується під час другого або третього триместру вагітності.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл може бути пов'язаний із розвитком ГЦД. Показано, що у вагітних із ГЦД рівень 25(OH)D у сироватці крові був нижчим порівняно зі здоровими вагітними жінками. Факти свідчать, що VD відіграє важливу роль у толерантності до глюкози через контроль секреції інсуліну, тому його низька концентрація пов'язана з розвитком ГЦД [15].

### Вітамін D і серцево-судинна система

Спостереження за сезонними змінами артеріального тиску та подальша ідентифікація VDR та 1 $\alpha$ -гідроксилази в кардіоміоцитах, у клітинах ендотелію та гладкої мускулатури судин вказують на участь VD у функції серцево-судинної системи (ССС). Дослідження на тваринах надали переконливі докази того, що сигналінг VD є необхідним для підтримки цілісності ССС, регуляції судинного тону та як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Крім того, спостереження і дослідження показали зв'язок між дефіцитом VD та ризиком гіпертонії, атеросклерозу і серцевої недостатності. Відмічена сезонність у пацієнтів, які страждають на ССЗ, може пояснюватися низьким рівнем 25(OH)D у пацієнтів взимку [7]. Епідеміологічні дані вказують на те, що дефіцит VD у людей пов'язаний із жорсткістю артерій, гіпертонічною хворобою, гіпертрофією лівого шлуночка та дисфункцією ендотелію в пацієнтів із хронічними захворюваннями

нирок, а також у здорових осіб, що вказує на захисну роль VD при ССЗ та можливість зниження ризику серцевої недостатності [7, 33].

*Експресія VDR та 1 $\alpha$ -гідроксилази в ССС.* Рецептор VD виявлений у серцево-судинних тканинах. Присутність у серці специфічного рецептора свідчить про пряму роль VD у підтримці серцево-судинної функції. У серці VDR експресується в шлуночкових кардіоміоцитах, а також у фібробластах [34]. Експресія VDR була виявлена також у культивованих ендотеліальних клітинах бичачої аорти та клітинах, що вистилають аорту щурів. Пізніше це було підтверджено у веноулярних та капілярних ендотеліальних клітинах шкіри людини. На додаток, культивовані кардіоміоцити та серцеві фібробласти також експресують 1 $\alpha$ -гідроксилазу як на рівні мРНК, так і білка, а утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D із міченого субстрату 25(OH)D спостерігається в ендотеліальних клітинах та в клітинах гладких м'язів судин. Крім того, експресія VDR підвищувалась, коли кардіоміоцити стимулювали ендотеліном *in vitro* та *in vivo*. Отже, існують вагомі докази експресії як VDR, так і 1 $\alpha$ -гідроксилази в серці та судинах [7].

*Порушення функції ендотелію.* Вітаміну D відводиться важлива роль у регулюванні функції ендотелію [35]. Ендотеліальна дисфункція тісно пов'язана з патогенезом кількох ССЗ, таких як атеросклероз (АС) та захворювання периферичних артерій (ЗПА). Оксид азоту (NO), який є одним із найбільш значущих вазоактивних чинників, характеризується сильною судинорозширювальною дією, що забезпечує захист від запалення судин та утворення судинних уражень. Припускають, що VD і VDR можуть відігравати ключову роль у регулюванні синтезу NO [36]. Дослідження виявили зв'язок між недостатнім рівнем VD та підвищеним окислювальним стресом і зниженою антиоксидантною здатністю. Крім того, концентрації 25(OH)D в циркуляції зворотно корелювали з дисфункцією ендотелію. За відсутності VDR, ендотеліальні клітини демонструють погіршення судинорозширювальної реакції на ацетилхолін. Це вказує на взаємозв'язок між VD та функцією ендотелію, а також на зв'язок між дефіцитним рівнем вітаміну в сироватці крові та ССЗ. Однак, попри ці перспективні дані, які підтверджують

зв'язок між геномним ефектом VD та регуляцією функції ендотелію, що включає контроль біодоступності NO та його біоактивності, потрібні додаткові докази того, що добавки VD можуть покращити функцію ендотелію в людини [35, 37].

*Атеросклероз (АС).* АС є наслідком взаємодії генетичних особливостей організму та факторів навколишнього середовища. Найбільш поширеними факторами, що сприяють розвитку цього стану є гіпертонія та підвищений рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в крові. У клінічних спостереженнях та експериментальних дослідженнях одержані докази того, що сигналінг VD може впливати на патофізіологію АС шляхом модуляції запальної реакції, знижуючи експресію TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 та IL-8 в моноцитах крові [38]. Пригнічення IL-6 призводить до зниження синтезу гострофазного запального С-реактивного білка (СРБ), концентрація якого в сироватці крові пов'язана з АС і служить провісником серцево-судинних подій [38, 39]. IL-1 і TNF- $\alpha$  викликають або підсилюють синтез ендотеліальними клітинами молекул адгезії VCAM-1 і ICAM-1. Своєю чергою, викид цитокінів клітинами судинної стінки стимулюється модифікованими ліпопротеїдами, що утворює порочне коло.

Показано, що дефіцит VD прискорює прогресування ішемічної хвороби шляхом посиленої активації NF- $\kappa$ B, що підкреслює протизапальну роль VD [40]. Утворення ксантомних (пінистих) клітин за участі інфільтрованих макрофагів є ознакою прогресування АС. Показано, що VD зменшує накопичення холестерину в макрофагах та поглинання ЛПНЩ [41]. До того, він модулює експресію тромбомодуліну та тканинного фактора в моноцитах, впливаючи на агрегацію тромбоцитів та тромбогенну активність. 1,25(OH) $_2$ D зменшує експресію матриксних металопротеїназ MMP-2 та MMP-9, запобігаючи дестабілізації та розриву бляшок та тромбозу. Подібним чином, утворення пінистих клітин із макрофагів, виділених від хворих на гіпертонію, ЦД та ожиріння, пригнічувалось 1,25(OH) $_2$ D. Запропонований механізм дії вітаміну передбачає зменшення поглинання ЛПНЩ [7].

Одним з основних наслідків АС є руйнування бляшки, що спричиняє гостру непрохідність коронарної артерії та, як наслідок, розвиток

інфаркту міокарда (ІМ). Докази щодо ролі VD у розвитку ІМ дещо суперечливі. Повідомлялося про шкідливі наслідки глобального дефіциту VDR на моделі експериментального ІМ у мишей із нокаутом VDR, які перебували на нормальній дієті. На відміну від цього, серцева функція після експериментального ІМ не відрізнялася в мишей із мутаціями в VDR від мишей дикого типу [42]. Клінічні дані щодо ролі VD у розвитку АС обмежені. При ЗПА, стані, який виникає в результаті АС та характеризується оклюзією менших артерій, що перешкоджає припливу крові до нижніх кінцівок, низький рівень 25(OH)D у сироватці крові був пов'язаний із більшою поширеністю захворювання. Також спостерігали значно нижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів із ЗПА порівняно зі здоровими пацієнтами репрезентативними за віком [7]. Вивчення ролі добавок VD при АС, показало, що в пацієнтів із недіалізною хронічною хворобою нирок висока доза VD позитивно впливала на функцію ендотелію [43]. Подібним чином, добавка VD у кількості 50 000 МО кожні два тижні протягом шести місяців призводила до значного ослаблення судинного запалення та збільшення концентрації NO в плазмі крові в пацієнтів із ЦД2 та ішемічною хворобою серця (ІХС) [44]. Крім того, у пацієнтів із високим ризиком розвитку таких хронічних захворювань, як ЦД, добавка холекальциферолу або ергокальциферолу протягом чотирьох місяців приводила до поліпшення швидкості пульсової хвилі [45].

Дослідження на хворих з ІМ гострого впливу щоденних добавок VD на рівень молекул адгезії та прозапальних цитокінів показало, що щоденне введення 4000 МО протягом п'яти днів впливало на деякі маркери запалення, такі як СРБ та IL-6, тоді як інші маркери залишились незмінними. У пацієнтів з ІХС щотижневе введення ергокальциферолу не призвело до значного покращення маркерів судинної та ендотеліальної функції через 12 тижнів. Однак, у суб'єктів, що мали ІМ в анамнезі, дві високі дози (100 000 МО) холекальциферолу суттєво впливали на СРБ. Крім того, показник SYNTAX Score значно зменшився через шість місяців щоденного введення кальцитріолу, що вказує на сприятливу роль 1,25(OH) $_2$ D при ІХС [46]. Отже, дані експериментальних та

## Огляди

клінічних досліджень щодо ролі сигналінгу VD у патогенезі АС неоднозначні. Але враховуючи ключову роль утворення пінистих клітин у патогенезі АС та надійно встановлений вплив VD на моноцити/макрофаги, вважається, що сигналінг VD може мати сприятливі ефекти при АС через його протизапальну дію.

Дані досліджень на генетично-модифікованих мишах забезпечили переконливі докази того, що сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. VD необхідний для виживання більшості хребетних [47]. Отже, під час еволюції розвинулись потужні регуляторні системи, що здатні підтримувати концентрації VD в організмі, як гормону, у вузьких межах, незважаючи на коливання концентрації молекули-попередника  $25(\text{OH})\text{D}$ , що циркулює. Менше відомо про регулювання локального утворення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у серцево-судинних клітинах.

**Високий артеріальний тиск (АТ) або гіпертонія.** Відома важлива роль реніну в регуляції АТ, а деякі антигіпертензивні агенти діють на рівні РААС. Помітне збільшення експресії реніну та продукції ангіотензину II спостерігалися в мишей та людей з інактивованими VDR. Це спостереження свідчить, що дефіцит VD може активувати РААС, яка спричиняє гіпертрофію ЛШ та збільшує ризик ССЗ [48]. Можна зробити висновок, що дефіцит VD може сприяти стійкій активації РААС, збільшуючи рівень ангіотензину з наступним ущільненням артерій, дисфункцією ендотелію та розвитком гіпертонії. Численні тваринні моделі та спостереження на людях підтверджують гіпотезу про те, що дефіцит VD сприяє підвищенню артеріального тиску. Однак слід зазначити, що в деяких дослідженнях антигіпертензивний ефект VD не спостерігався, що могло бути пов'язано з неоптимальною структурою дослідження.

Експресія VDR підвищувалась, коли кардіоміоцити піддавали гіпертрофічним стимулам (ендотелін) *in vitro* та *in vivo* після обробки ізопротеренолом. Вже згадувалось, що існують вагомі докази експресії як VDR, так і  $1\alpha$ -гідроксилази в серці та судинах. Спостереження зв'язку між високим кров'яним тиском та рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  насправді було відправною точкою для розгляду участі VD

у патогенезі ССЗ. Гіпертонія є основним навантаженням на охорону здоров'я та основним фактором ризику інфаркту міокарда, серцевої і ниркової недостатності та інсульту [7].

**Імуномодулювальні властивості VD**

У результаті вивчення плейотропних ефектів VD з'являється все більше свідчень того, що існує зв'язок між гомеостазом VD і імунними реакціями. Припускають, що аутоімунні захворювання, включаючи ЦД1, аутоімунний тиреоїдит, запальні захворювання кишківника, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та розсіяний склероз, можуть бути пов'язані з дисбалансом VD. У цьому контексті VD може відігравати важливу роль у модуляції вродженого й адаптивного імунітету [9].

Імуномодулювальний ефект VD базується, головним чином, на його впливі на геном, здатності модифікувати транскрипцію генів. З точки зору аутоімунних захворювань, найважливішою роллю цього метаболіту є його здатність регулювати всі механізми, пов'язані з адаптивним імунітетом, індукувати імунологічну толерантність, а також протизапальний ефект [49]. VD прискорює дозрівання моноцитів у макрофаги, але одночасно знижує їх здатність презентувати антигени, зменшуючи експресію комплексу поверхневої гістосомісності (МНС-II), CD1a, ко-стимулюючих молекул, включаючи CD40, CD80 та CD86, та хемотаксичних молекул, таких як CCL4 та CCL19 [50]. Він також гальмує дозрівання дендритних клітин (DC), що призводить до утворення толерогенних DC без молекул МНС на поверхні, які, таким чином, не можуть презентувати антигени [51, 52]. Крім того, лікування вітаміном D також призводить до зменшення продукції IL-12 та IL-23 клітинами DC. Порушення презентації антигенів антигенпрезентуючими клітинами (APC) призводить до анергії (відсутність реакції) Т-клітин, яка інгібує проліферацію В-клітин, їх диференціювання, формування В-клітин пам'яті та вироблення імуноглобулінів, включаючи аутоантитіла [13]. Крім того, VD, пригнічуючи секрецію IL-12, сприяє диференціюванню CD4+ Т-клітин до Th2 і регуляторних Т-клітин (Treg), а також зменшує кількість Th1 і Th17 клітин, що знижує співвідношення Th1/Th2 [53]. VD також впливає на

вироблення цитокінів. Він стимулює імунні клітини до вивільнення протизапальних цитокінів, таких як IL-4, IL-10 та TGF- $\beta$ , і одночасно зменшує продукцію прозапальних цитокінів, включаючи IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-22, TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  [13, 51] (рис).

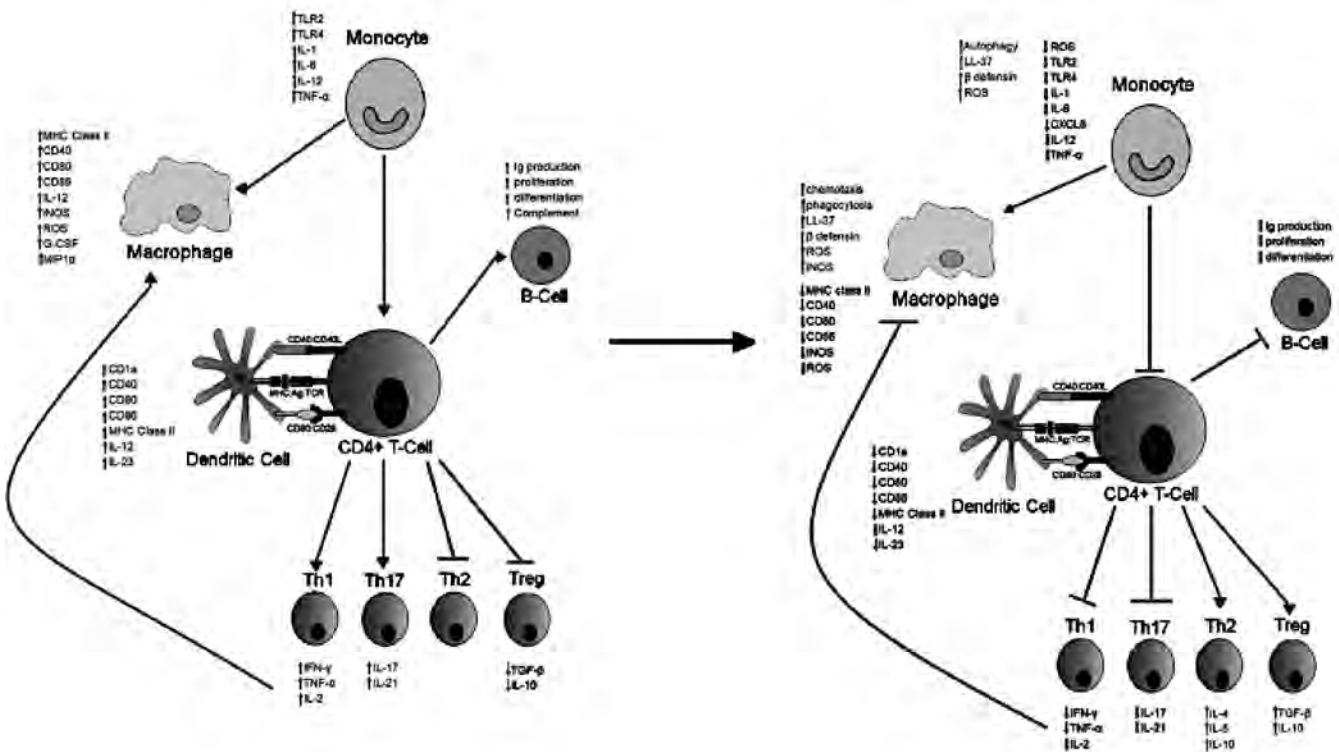
Імуномодулювальний ефект VD, а саме сприяння індукції імунної толерантності та анергії Т-клітин, пригнічення активності В-клітин та вироблення антитіл, а також зниження запальної реакції, передбачає терапевтичний потенціал VD при аутоімунних захворюваннях, включаючи ЦД1 та аутоімунний тиреоїдит. VD, ймовірно, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку аутоімунних захворювань та полегшує перебіг захворювання.

Майже всі клітини імунної системи експресують VDR. Клітинні лінії моноцитів можуть навіть виробляти локальний VD. VD відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді щодо елімінації патогенних мікроорганізмів.

Після взаємодії VDR із мікроорганізмами відбувається активація кількох антимікробних факторів, таких як кателіцидин, CD14, NOD2 (nucleotide oligomerization domain protein 2) та багато інших сигнальних молекул. VDR також присутні у Т-лімфоцитах, де вони діють як інгібітор їх активації. VD пригнічує опосередковане Т-клітинами запалення та посилює дію протизапальних клітин Treg. Отже, 1,25(OH) $_2$ D стимулює вроджену імунну систему, що складається в основному з моноцитів/макрофагів, і здійснює регуляторний вплив на адаптивну імунну систему (головним чином клітини залежні від Т-хелперів) [54].

### Вітамін D і COVID-19

Запальні процеси при інфекції COVID-19 та VD. Вірус SARS-CoV-2 містить у своєму капсиді білки, які є частково гідрофобними. Коли вони потрапляють у сприйнятливі еукаріотичні клітини, вірусні білки викликають реакцію клітинного стресу (ER-стрес), відому як



**Рис.** Імуномодулююча дія вітаміну D: можливі механізми дії COVID-19 на імунну систему (зліва), механізми дії VD на вроджену та адаптивну імунну систему, які послаблюють дію вірусу (справа). За Kumar et al., 2021 [50].

Примітка: пояснення в тексті.

**Fig.** Immunomodulatory effect of vitamin D: possible mechanisms of COVID-19 action on the immune system (left), mechanisms of VD action on the innate and adaptive immune system, which weaken the action of the virus (right). For Kumar et al., 2021 [50].

Note: explanation in the text.



## Огляди

реакція на незгорнуті білки — UPR (unfolded protein response) [55, 56]. Білки експонують гідрофобні пептидні послідовності, які в нормі захищені від внутрішньоклітинного водного середовища, коли вони денатуровані чи неправильно складені. При потрапленні гідрофобних сегментів білка в багату білками цитоплазму, процеси клітинного обміну ускладнюються. Це викликає добре відому реакцію на метаболічний стрес, яка виникає при пошкодженні клітин або при захворюваннях, і метою якої є видалення незгорнутих білків та збереження життєздатності клітин [55, 56].

UPR активує шлях NF-κB, який посилює експресію багатьох прозапальних генів, що беруть участь у системній запальній відповіді, пов'язаній із COVID-19. Початковим етапом є фосфорилування IκBα, яка інгібує NF-κB. NF-κB — головний транскрипційний фактор імунної відповіді, який повсюдно експресується, є надзвичайно важливим для захисту еукаріотичних клітин і активує сотні генів, що кодують запальну реакцію [57-60]. Активація NF-κB сприяє реплікації вірусної РНК та системному запаленню. Цей процес призводить до збільшення кількості гідрофобних білків в ендоплазматичній мережі та клітинних органелах, що спричиняє активацію мітохондріальних шляхів апоптозу [61]. Така сигнальна динаміка є характерною стратегією для респіраторних вірусів і подібна до механізму, за допомогою якого інші смертельні коронавіруси, такі як MERS та SARS-CoV, беруть під свій контроль шлях NF-κB. Припускають, що це відбувається внаслідок множинних каталітичних взаємодій між вірусними нуклеокапсидними білками та факторами, опосередкованими NF-κB. VD є інгібітором NF-κB і пригнічує продукцію прозапального цитокіну TNF-α, інтерлейкінів та інших ключових активаторів клітинного імунного захисту. Крім того, VD сприяє зміщенню клітинного імунітету до протизапального фенотипу. Клінічні дослідження вказують, що дефіцит VD пов'язаний із більшим ризиком зараження верхніх дихальних шляхів, а також зі збільшенням ступеня тяжкості хвороби [31, 62]. Ця асоціація сильніша, коли є клінічні прояви хронічного дефіциту VD, такі як астма та хронічна обструктивна хвороба легень. Терапевтичний ефект VD при респіраторних вірусних інфекціях найбільш

виражений у хворих із дефіцитом VD. У випадку респіраторно-синцитіального вірусу VD збільшує в епітелії дихальних шляхів синтез інгібітора NF-κB — IκBα, що призводить до зниження експресії прозапальних генів. Ця реакція є специфічною для VD, оскільки, за умов гальмування експресії VDR за допомогою siRNA, зниження експресії прозапальних генів не спостерігалось. Крім того, відомо, що деякі SNP у гені VDR пов'язані з важкими наслідками при зараженні респіраторно-синцитіальним вірусом [55].

У випадку COVID-19 альвеолярні макрофаги виявляють асоційовані з патогенами молекулярні структури, які присутні на частинках вірусу, використовуючи рецептори розпізнавання патернів, генерують місцеве запалення і секретують потік цитокінів та хемокінів, включаючи IL-6, IFN-γ, MCP-1 та IP-10 (interferon gamma-induced protein 10) у циркуляцію [63]. Ця секреція приваблює різні імунні клітини до ураженого органу, включаючи моноцити та Т-лімфоцити, тим самим формуючи лімфопенію, а також підвищене співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, як це спостерігається у 80% випадків COVID-19 [50]. У більшості пацієнтів із COVID-19 ці рекрутовані клітини викоринюють інфекцію, але в деяких важких випадках виникає дефект імунної відповіді, який активує цитокіновий шторм, що спричиняє екстенсивне запалення легень. У важких пацієнтів із COVID-19 підвищений рівень IL-2, IL-7, MCP-1, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), IP-10, IL-10, MIP-1 (macrophage inflammatory proteins) та TNF-α [63]. Є дані, що рівні IL-6 були значно вищими в померлих, порівняно з хворими, що вижили [64]. Крім того, підвищений відсоток прозапальних моноцитів CD14+ CD16+, що додатково ініціює вивільнення цитокінів (рис.), також спостерігався в периферичній крові тяжких пацієнтів із COVID-19, порівняно з пацієнтами з легкою формою інфекції [50].

Клітини, які беруть участь у формуванні вродженого імунітету, такі як макрофаги, моноцити, дендритні та епітеліальні клітини, можуть синтезувати 1,25(OH)<sub>2</sub>D із 25(OH)D шляхом 1α-гідроксилювання. Клітини легеневого епітелію також можуть експресувати 1α-гідроксилазу та локально продукувати VD,

що посилює експресію генів, регульованих вітаміном D, завдяки чому він демонструє імунomodulatory ефекти та захист господаря від патогенів [11]. VD впливає як на адаптаційні, так і на вроджені імунні реакції. Він активує диференціювання моноцитів у макрофаги, активує сигнальний шлях PI3K із наступною генерацією ROS та активацією iNOS в моноцитах та макрофагах, що є важливим противірусним механізмом [50].

Дослідження *in vitro* показали, що VD впливає на розвиток опосередкованого Th1 імунітету, пригнічуючи його. Цитокіни, які залежать від активності NF-κB у кількох типах клітин, включаючи макрофаги, безпосередньо модулюються 1,25(OH)<sub>2</sub>D, який блокує активацію p65 NF-κB за допомогою up-регуляції інгібітора NF-κB – IκBα [65]. Рецептори TLR (Toll-like receptors) – трансмембранні білки, які розпізнають молекулярні мотиви вірусного і бактеріального походження та ініціюють вроджену імунну реакцію. TLR3, який, головним чином, бере участь у захисті від вірусів, розпізнає вірусну РНК. VD знижує індуковану комплексом РНК-TLR3 експресію IL-8 у клітинах дихального епітелію. Також, 1,25(OH)<sub>2</sub>D впливає на експресію CD14 – компонента рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2 [66].

Як 25(OH)D, так і 1,25(OH)<sub>2</sub>D модулюють залежний від Т-клітин адаптаційний імунітет. Механізм полягає в зменшенні прозапальних цитокінів 1-го типу, таких як IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN-γ, IL-17 та TNF-α, а також шляхом збільшення кількості регуляторних Т-клітин та протизапальних цитокінів 2-го типу, таких як IL-4, IL-5 та IL-10 [11, 51]. VD підвищує клітинний імунітет, пригнічуючи цитокінновий шторм, спричинений вродженою імунною системою. Вважається, що дефіцит VD також є елементом ризику для самого ARDS (acute respiratory distress syndrome). В експериментах на тваринах з ARDS також було показано, що інфікування вірусом легень може бути зменшене шляхом модуляції активності PAAC та експресії ACE2 при лікуванні вітаміном D [1].

Лікування VD також знижує рівень стимульованих інтерфероном генів разом з іншими важливими компонентами (IFN-β, CXCL10, STAT1, MxA та ISG15), реплікацію вірусу та

вірусне навантаження, тим самим зменшуючи запальну реакцію на інфекцію, зберігаючи противірусний статус. Подібним чином, в альвеолярних клітинах A549, інфікованих вірусом, лікування 1,25(OH)<sub>2</sub>D збільшувало експресію білка IκBα і знижувало експресію фосфорильованого STAT-1 разом із нижчими рівнями мРНК IRF1, IRF7, IFN-β та CXCL8 [67].

Вважається, що адекватне щоденне споживання VD стримує вірусні інфекції. Введення VD стимулювало зв'язування рецептора входження клітин SARS-CoV-2ACE2 з рецептором ангіотензину-II типу 1, зменшуючи кількість частинок вірусу, які могли приєднатися до ACE2 і потрапити в клітину. Отже, добавки VD можуть потенційно зменшити частоту важких захворювань COVID-19. У рандомізованих контрольованих дослідженнях VD для профілактики інфекції дихальних шляхів VD показав захисний ефект проти інфекції дихальних шляхів, причому щоденне дозування виявляється найбільш ефективною стратегією [31].

Проте, нещодавно одержані дані, які свідчать, що системне запалення знижує в людини рівень 25(OH)D, що циркулює. Цей механізм може відповідати за низькі концентрації 25(OH)D, що спостерігаються в пацієнтів, які страждають на інфекційні захворювання, включаючи COVID-19. Практично у всіх цих пацієнтів початок захворювання передуює госпіталізації щонайменше на кілька днів. Результати дослідження показують, що рівень 25(OH)D знижується вже протягом декількох годин після розвитку системного запалення. Таким чином, запальна реакція в пацієнтів із COVID-19, можливо, знижує рівень 25(OH)D ще до проведення його визначення в лікарні та, отже, дослідники плутають причину і наслідок. Ці висновки не виключають цілющих ефектів добавок VD, але вони підкреслюють, що зворотний причинно-наслідковий зв'язок може пояснити спостережувану асоціацію між низькими концентраціями 25(OH)D та COVID-19 [3].

IL-6. Старість, ожиріння, колір шкіри та чоловіча стать пов'язані з вищими рівнями IL-6, що пов'язують із гіршими наслідками при важкій інфекції COVID-19 [68]. Можливо, що конститутивне (преморбідне) підвищення рівня IL-6 може збільшувати ймовірність зараження COVID-19. Для літніх

## Огляди

людей, осіб з ожирінням, а також темношкірих характерний низький рівень VD. Ці групи також характеризуються непропорційно високою захворюваністю та смертністю від COVID-19. Припускають, що підвищення рівня IL-6 пов'язано з низьким рівнем VD і опосередковані інтерлейкіном ризику можуть бути зменшені за допомогою добавок VD, які пригнічують його експресію [69].

За даними щодо здорових людей — спостерігали кореляцію між стратифікованою за віком смертністю та рівнями IL-6. Щоб визначити, чи може VD бути корисним для зниження рівня IL-6 у пацієнтів, були проаналізовані дані з 2015 року. Вісім з 11 досліджень показали суттєвий знижувальний ефект VD на IL-6. Враховуючи, що IL-6, ймовірно, полегшує потрапляння вірусу в клітину та його реплікацію, рівні IL-6 до зараження можуть прогнозувати летальність. Це зумовлює необхідність профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на зниження рівня IL-6, включаючи призначення VD.

Дані щодо статі, ожиріння, віку та етнічної приналежності, свідчать про те, що IL-6 може відігравати набагато важливішу роль у патогенезі вірусної інфекції, ніж вважалося раніше. IL-6 підвищує продукцію катепсину L, який потім розщеплює вірус, дозволяючи інфікувати клітини епітелію легенів. IL-6 також підвищує регуляцію рецептора ангіотензину II — AT1 [70] і, ймовірно, підвищує експресію рецепторів ACE2 в легневих епітеліальних клітинах. Показана позитивна кореляція між рівнями IL-6 та ACE2 при бронхоальвеолярному лаважі в пацієнтів із важким запаленням легенів. Потім розмноження вірусів у легневих епітеліальних клітинах рекрутує прозапальні клітини, які, зі свого боку, виробляють цитокіни, включаючи IL-6, що спричиняє цитокіновий шторм [71].

Отже, IL-6 забезпечує зв'язування та реплікацію вірусів як за допомогою up-регуляції рецепторів ACE2, так і індукції катепсину L у макрофагах. Дія IL-6 відбувається за схемою: 1) вірус досягає епітелію легень; 2) катепсин L, який виділяється макрофагами дає можливість вірусу зв'язатись із рецепторами; 3) інфіковані клітини виробляють IL-6, який рекрутує більше макрофагів і збільшує кількість епітеліальних рецепторів; 4) інфіковані

клітини епітелію продукують нові копії вірусу; 5) макрофаги продукують IL-6 у відповідь на вірусну інфекцію; 6) IL-6 зв'язується з макрофагами, індукуючи продукцію катепсину L. Показана також участь CCL5 (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) у підвищенні рівня IL-6 [72].

Ці дані зумовлюють стратегію для цілого ряду терапевтичних варіантів, включаючи призначення VD, який безпосередньо знижує вміст IL-6 у макрофагах [69].

**Антимікробні пептиди.** VD, що генерується легневим епітелієм, і VDR, що експресуються в цьому ж епітелії, після взаємодії регулюють велику кількість генів.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  активує в дихальних шляхах дозрівання НК-клітин, нейтрофілів та макрофагів. У багатьох масштабних дослідженнях показано, що VD підвищує клітинний імунітет, індукуючи антимікробні пептиди, такі як кателіцидини (hCAP-18/LL-37), що секретуються моноцитами, В-клітинами, НК-клітинами, епітеліальними клітинами,  $\gamma\delta\text{T}$ -клітинами, та дефензини (зокрема, дефензин  $\beta 4$ ) [50, 73], які демонструють противірусний (переважно протигрипозний) ефект. Кателіцидини характеризуються прямою антимікробною дією на грампозитивні, грамнегативні бактерії, грибки та віруси. Ці пептиди вбивають патогенні мікроорганізми, порушуючи їх клітинні мембрани [66].

Показано, що VD гальмує реплікацію вірусу грипу А, а також ротавірусу *in vitro* та *in vivo*. У клінічному дослідженні також повідомлялося, що добавки 4000 МО на добу VD зменшують ступінь тяжкості при захворюванні вірусом денге [1].

**Аутофагія.** Підвищена активність макрофагів зменшує активність аутофагії під час зараження. Аутофагія — процес, індукований цитокінами, що підтримує клітинний гомеостаз. Аутофагія поєднується з вивільненням IFN- $\alpha$ /CXCL10 для зупинки реплікації вірусу під час інфікування, наприклад, вірусом грипу. VD, обмежуючи аутофагію, може контролювати вірусне респіраторне захворювання легенів. Вроджена імунна реакція за дії VD розширюється, активуючи рух мієлоїдних дендритних клітин до лімфатичних органів, для стимуляції специфічних Th-/В-клітин [74]. VD також перешкоджає утворенню прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IFN- $\beta$  та RANTES

в епітеліальному шарі легень. Останній цитокін, поряд з IL-6, бере участь у порушенні імунного гомеостазу при інфекції COVID-19 [66].

**Вітамін D, ЦД, ожиріння і COVID-19.** ЦД визнаний фактором ризику щодо необхідності госпіталізації та зростання смертності від інфекції COVID-19. Діабет також був фактором ризику при важких захворюваннях та смертності при попередніх коронавірусних інфекціях SARS, MERS (Близькосхідний респіраторний синдром) та важкій пандемії грипу А H1N1 у 2009 році [75]. При інфекції COVID-19 VD був запропонований для лікування хворих на ЦД з інфекцією COVID-19, особливо за наявності його дефіциту. Дефіцит VD є загальносвітовим через відсутність добавок до харчових продуктів [54]. У хворих на ЦД порушена імунна реакція на інфекцію як щодо цитокінового профілю, так і змін імунної відповіді, включаючи активацію Т-клітин та макрофагів. Поганий контроль рівня глікемії порушує імунну відповідь на вірусну інфекцію, а також на потенційну вторинну бактеріальну інфекцію в легенях [54, 76]. Показано, що навіть короткочасна гіперглікемія тимчасово супресує вроджену імунну систему. Крім того, ЦД, як і ожиріння, характеризується високим вмістом прозапальних цитокінів, особливо IL-1, IL-6 і TNF- $\alpha$  [77, 78].

Також було показано, що ожиріння в поєднанні з метаболічними розладами та недостатністю вітаміну D значно збільшує ризик інфікування та захворювання на COVID-19, а також пов'язане зі значно вищим ризиком тяжкості COVID-19, особливо для дорослих 65 років і старше [79].

Ожиріння згубно впливає на легеневу функцію. По-перше, ожиріння негативно впливає на функціональну залишкову місткість та резервний об'єм видиху, як наслідок закриття дихальних шляхів через накопичення жиру в середостінній, грудній та черевній порожнині [80]. Крім того, з підвищенням вмісту жиру в організмі, надмірна секреція адипокінів та цитокінів із жирової тканини одночасно порушує реакцію імунної системи на інфекцію та викликає системне запалення. Рівні вільних жирних кислот (free fatty acid, FFA) та ліпополісахаридів (lipopolysaccharides, LPS), що виділяються кишковими бактеріями, зростають під час ожиріння, що ініціює активацію TLR4-сигналіну,

макрофагів жирової тканини, а також шляху NF- $\kappa$ B. Макрофаги фенотипу M1, які ініціюють та регулюють запальні реакції через IFN- $\gamma$ , TLR4, LPS та стимуляцію FFA, стають основними елементами імунної системи в жировій тканині [81]. Багато запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-12 та IL-18, секретуються макрофагами M1. Ожиріння збільшує співвідношення Th1/Th2, і рівень Th17, що призводить до імунного дисбалансу [82]. Макрофаги M1 також відіграють важливу роль при ожирінні в розвитку IP на рівні тканин. Це частково пов'язано з підвищеним рівнем запальних факторів, які порушують функцію каскадів c-Jun-N-кінцевої протеїнкінази-1 і I $\kappa$ B-кінази/NF- $\kappa$ B, які контролюють фосфорилування субстратів рецепторів інсуліну IRS1/2 [4, 31, 60].

Крім того, венозна тромбоемболія частіше трапляється в осіб з ожирінням через протромботичні ефекти хронічного низько-рівневого запалення. Ці ефекти провокуються активацією тромбоцитів, підвищенням активності факторів згортання крові (фактор VIIa, VIII, IX, X, фібриноген та фактор фон Віллебранда), стимуляцією адгезійними молекулами (P-селектином) та зниженням регуляції ендогенних антикоагулянтних факторів — антитромбіну та білка С. Крім того, інгібітор активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), протромботичний адипокін, також сприяє посиленню венозної тромбоемболії при ожирінні. Коагулопатія, включаючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, є однією з основних причин смертності від COVID-19 [31, 83].

Дослідження показали, що дорослі з високим індексом маси тіла (ІМТ) більш сприйнятливі до COVID-19. Так ІМТ від 35 до 40 кг/м<sup>2</sup> може збільшити ризик смерті від COVID-19 на 40-44%, а ІМТ понад 40 кг/м<sup>2</sup> — на 90%. Отже, цей показник може бути корисним в умовах первинної медичної допомоги та в лікарнях для оцінки ризику ускладненого перебігу захворювання в пацієнтів із позитивним тестом на SARS-CoV-2 [31].

### **Вітамін D і нейро- та ретинопатії**

VD — це нейростероїдний гормон, який регулює нейромедіатори та нейротрофіни. Багато доклінічних досліджень підтверджують

## Огляди

гіпотезу про важливість VD для запобігання когнітивних порушень. Перехресні дослідження виявили, що рівень VD значно нижчий в осіб із хворобою Альцгеймера та іншими когнітивними порушеннями порівняно зі здоровими дорослими [2]. Довготривалі дослідження та мета-аналіз також показали зв'язок низького вмісту VD із когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера. VD проникає в мозок, перетинаючи гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) шляхом пасивної дифузії. Активна форма,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , зв'язується з VDR і впливає на експресію генів. VDR присутні в нейронах, гліальних клітинах гіпокампу, орбітофронтальній корі, поперечному відділі, мигдалині та таламусі [84]. Його нейропротекторний, протизапальний та антиоксидантний вплив на нейрони сприяє нормальному функціонуванню мозку. VD сприяє виробленню нейротрофічних факторів, таких як фактор росту нервів (*nerve growth factor*, NGF). Є повідомлення про прискорення росту нейронів у культурах клітин гіпокампу щурів, збагачених VD. NGF та інші нейротрофічні фактори сприяють виживанню як нейронів гіпокампу, так і кори [85]. VD також бере участь у регуляції експресії різних нейромедіаторів, таких як ацетилхолін, дофамін, серотонін та гамма-аміномасляна кислота. VD зменшує гіперфосфорилювання тау, пов'язане з віком, утворення олігомерів  $\beta$ -амілоїду, посилює кліренс амілоїду та запобігає загибелі нейронів [2, 86].

Епідеміологічні дані прогнозують різке збільшення поширеності ЦД та діабетичної ретинопатії (ДР) – найпоширенішого ускладнення ЦД, для якого, однак, на сьогодні недостатньо ефективних засобів для профілактики та лікування. Оскільки гіповітаміноз D дуже частий у хворих на ЦД, а VD здійснює захисну дію щодо судин, досліджували зв'язок дефіциту VD із діабетичною ДР, її тяжкістю та прогресуванням. Мета-аналіз показав, що ДР була поширеною у 25,7% пацієнтів і її відсоток був значно вищим у хворих на ЦД1 порівняно з особами із ЦД2 (54,4% проти 25,0%). Багатомірний порядковий регресійний аналіз виявив, що погано контрольований HbA1c асоціюється з більшою тяжкістю ретинопатії [87]. Великі епідеміологічні дослідження показали, що поріг появи ДР дорівнює HbA1c на рівні 6,5%, трохи вище верхньої межі норми [88].

Активований VD діє через свій когнітивний VDR з двома підтипами: зв'язаний із мембранами mVDR та nVDR, який знаходиться в ядрі і експресується в більшості клітин, що походять із мезенхіми. nVDR регулює геномні ефекти VD, які проявляються протягом від годин до днів після його активації. Після фосфорилювання/активації nVDR утворює тример із ретиноїдним рецептором X. Цей комплекс потім зв'язується з респонсивним елементом VDR, що призводить до змін у транскрипції та експресії генів-мішеней [88].

Ще у 2000 р. виявили зворотну залежність між наявністю та тяжкістю ДР та концентраціями VD, які були найнижчими при проліферативній ДР та найвищими у хворих на ЦД без ДР. Перехресне дослідження, що включало понад 500 пацієнтів, показало, що дефіцит VD пов'язаний зі збільшенням поширеності ДР у хворих на ЦД1 [88].

Факти свідчать, що завдяки своєму впливу на імунну систему VD може відігравати певну роль у патогенезі ДР [89]. Пацієнти з ДР мали нижчий рівень сироваткового VD порівняно з тими, у кого не було ретинопатії [90]. Запальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6 та інгібітор активатора плазміногену-1, ур-регулюються при ЦД2. VD зменшує продукцію кількох прозапальних цитокінів, таких як IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF- $\alpha$  [89]. Крім того, VD зменшує кількість індукованих ЦД ROS та надає захисний ефект проти пошкодження судин сітківки та апоптозу клітин у поєднанні з інгібуванням інфламасомного шляху ROS/TXNIP/NLRP3 [91]. VD також збільшує eNOS-залежну продукцію NO; модулює запалення та імунну систему; зменшує кількість TGF- $\beta$ ; регулює активацію каскаду комплементу; пригнічує РААС; зменшує шкідливий вплив кінцевих продуктів глікування (*advanced glycation end products*, AGE); зменшує стрес ендоплазматичного ретикулуму; регулює апоптоз ендотеліальних клітин; може здійснювати свою судинну захисну діяльність також шляхом регулювання діабетичного лейкостазу та/або покращення міогенної реакції мікросудин [88]. VD може впливати на розвиток ДР через механізми ангіогенезу. Активний метаболіт вітаміну D, кальцитріол, є потужним інгібітором неоваскуляризації сітківки *in vivo*. Він також інгібує капілярний морфогенез

ендотеліальних клітин сітківки *in vitro*. Крім того, кальцитріол знижує транскрипційну активність HIF-1 щодо його генів-мішеней, таких як ген судинного фактора росту ендотелію (vascular endothelial growth factor, VEGF). Ускладнення при ДР, такі як набряк жовтої плями та неоваскуляризація, зумовлені синтезом VEGF [88]. Вітамін D може здійснювати свій позитивний ефект завдяки зниженню рівня VEGF. Попередні дослідження показали, що дефіцит вітаміну D прискорює тяжкість ретинопатії. Встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові  $\leq 18,6$  нг/мл служить чутливим та специфічним біомолекулярним біомаркером для проліферативної хвороби серед пацієнтів із ДР [92].

Розуміння механізмів дії вітаміну D<sub>3</sub> має важливе значення для запобігання та лікування захворювань, пов'язаних із запаленнями, таких як діабетична ретинопатія [91].

Вище розглянуті клінічні та патофізіологічні аспекти передбачають, що дефіцит VD може бути причетним до розвитку та прогресування ДР. Оскільки гіповітаміноз D широко поширений у всьому світі, а також пов'язаний із розвитком ЦД2, доцільним було б визначення рівнів VD у хворих на ДР. Знання того, що VD захищає мікросудини сітківки від діабету та надає цілющий вплив на функцію ендотелію, може мати високу клінічну актуальність. Насправді, оскільки дефіцит VD надзвичайно поширений, особливо в пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком, а його добавки є і безпечними, і недорогими, це може мати потенціал представляти нову стратегію профілактики та лікування не тільки ДР, але й інших діабетичних судинних захворювань [88].

## Висновки

VD — це універсальний стероїдний гормон, який регулює активність кількох тисяч генів. За останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом VD, зокрема ІР, метаболічний синдром, ЦД, ССЗ, рак та когнітивні порушення. Крім того, дослідження 2020 року показали, що VD може впливати на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Важливим фактом є те, що епідеміологічні дослідження продемонстрували високий рівень поширеності дефіциту або недостатності VD

у всьому світі. Недостатність VD є сильним дієтичним пусковим механізмом, наслідком якого є важкі хронічні захворювання.

Потенціал VD терапії для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та анергії Т-клітин, пригнічують активність В-клітин та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, корисні для профілактики та лікування ЦД1. VD здійснює прямий та побічний вплив на гомеостаз глюкози — секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД2 та ожирінні.

Сигналінг VD необхідний для серцево-судинної функції, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний фактор. Оскільки VD регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про важливість VD для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії.

Таким чином, VD посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі під час респіраторних вірусних інфекцій. Пропонується також приймати VD разом із магнієм, оскільки він необхідний для ферментативних реакцій в організмі. Результати клінічних випробувань показують, що введення VD пацієнтам із його дефіцитом допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Приймання VD в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком надає додатковий захист від розвитку захворювань дихальних шляхів, особливо під час пандемії COVID-19. VD може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19 для осіб із його дефіцитом.

На сучасному фармацевтичному ринку України представлена достатня кількість препаратів вітаміну D у вигляді БАД, але сьогодні увагу привертає новий лікарський препарат Декрістол® 20 000 МО N20 («Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина), аналогів якому наразі немає і одна капсула якого містить 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Препарат показаний для профілактики та лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у дорослих, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорузу в пацієнтів із дефіцитом

## Огляди

вітаміну D<sub>3</sub> або з високим ризиком нестачі цього вітаміну. З метою профілактики дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> рекомендується 1 капсула (20 000 МО) на тиждень незалежно від початкового рівня. Упаковки ж вистачить у такому випадку на 5 місяців. Лікування дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> передбачає два етапи. Початкове лікування дефіциту включає 2 капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6-12 тижнів. На наступному етапі проводиться підтримка його рівня шляхом прийому від 60 000 до 120 000 МО на місяць протягом періоду до 6 міс. Для прикладу: 1 капсула (20 000 МО) на тиждень забезпечить 80 000 МО на місяць.

Поява на ринку Декрістол® 20 000 МО N20 із можливістю щотижневого приймання покращує комплаєнс та є відмінною альтернативою для тих, кого не влаштовує щоденне приймання. Європейське визнання робить його препаратом вибору в лікуванні та профілактиці дефіциту вітаміну D.

## Список використаної літератури

- Aslan MT, Aslan İÖ, Özdemir Ö. Letter to the Editor: Is vitamin D one of the key elements in COVID-19 days? *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):1038-9. doi: 10.1007/s12603-020-1413-5.
- Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia. *J Aging Res*. 2020 Apr 30;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820.
- Smolders J, van den Ouweland J, Geven C, Pickkers P, Kox M. Letter to the Editor: Vitamin D deficiency in COVID-19: Mixing up cause and consequence. *Metabolism*. 2021 Feb;115:154434. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154434.
- Тронько НД, Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ЕІ. Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета і його ускладнень. Київ: Издательский дом Медкнига; 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Kyiv: Publishing house Medkniга; 2018. 264 p. Russian).
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
- Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2016 Mar 10;7(5):89-100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89.
- Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
- Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Nov;9(11):641-9. doi: 10.1038/nrneph.2013.147.
- Mele C, Caputo M, Bisceglia A, Samà MT, Zavattaro M, Aimaretti G, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases. *Nutrients*. 2020 May 16;12(5):1444. doi: 10.3390/nu12051444.
- Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007 Oct;195(1):125-31. doi: 10.1677/JOE-07-0267.
- Balla M, Merugu GP, Konala VM, Sangani V, Kondakindi H, Pokal M, et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):529-36. doi: 10.1080/20009666.2020.1811074.
- Federico G, Genoni A, Puggioni A, Saba A, Gallo D, Randazzo E, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Aug;19(5):923-9. doi: 10.1111/pedi.12673.
- Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus – a narrative review. *Molecules*. 2018 Dec 24;24(1):53. doi: 10.3390/molecules24010053.
- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185.
- Tripathi P, Rao YK, Pandey K, Gautam KA. Significance of vitamin D on the susceptibility of gestational diabetes mellitus – a meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Sep-Oct;23(5):514-24. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_184\_19.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Feb 26;5(1):8. doi: 10.1186/1758-5996-5-8.
- Zehra O, Tahseen A. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2010 Jan;86(1011):18-25; quiz 24. doi: 10.1136/pgmj.2009.078626.
- Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor. *J Mol Biol*. 2005 Jun 3;349(2):248-60. doi: 10.1016/j.jmb.2005.03.060.
- Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Prospective associations of vitamin D status with  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes*. 2014 Nov;63(11):3868-79. doi: 10.2337/db14-0489.
- Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008 Dec;74(12):1577-81. doi: 10.1038/ki.2008.452.
- Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*. 2013 Mar;56(3):553-62. doi: 10.1007/s00125-012-2801-0.
- Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jul;77(1):47-57. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.007.
- Mutt SJ, Karhu T, Lehtonen S, Lehenkari P, Carlberg C, Saarnio J, et al. Inhibition of cytokine secretion from adipocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> via the NF- $\kappa$ B pathway. *FASEB J*. 2012 Nov;26(11):4400-7. doi: 10.1096/fj.12-210880.
- Oh J, Riek AE, Darwech I, Funai K, Shao J, Chin K, et al. Deletion of macrophage Vitamin D receptor promotes insulin resistance and monocyte cholesterol transport to accelerate atherosclerosis in mice. *Cell Rep*. 2015 Mar 24;10(11):1872-86. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.043.
- Riek AE, Oh J, Darwech I, Moynihan CE, Bruchas RR, Bernal-Mizrachi C. 25(OH) vitamin D suppresses macrophage adhesion and migration by downregulation of ER stress and scavenger receptor A1 in type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:172-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.016.
- Riek AE, Oh J, Darwech I, Worthy V, Lin X, Ostlund RE Jr, et al. Vitamin D<sub>3</sub> supplementation decreases a unique circulating monocyte cholesterol pool in patients with type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar;177:187-92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.011.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381-91. doi: 10.1373/clinchem.2012.193003.
- Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E, Tabesh M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation

- on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2014 Oct;57(10):2038-47. doi: 10.1007/s00125-014-3313-x.
29. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 19;10(3):375. doi: 10.3390/nu10030375.
  30. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):1068-73. doi: 10.1002/jbmr.3686.
  31. Sahin E, Orhan C, Uckun FM, Sahin K. Clinical impact potential of supplemental nutrients as adjuncts of therapy in high-risk COVID-19 for obese patients. *Front Nutr*. 2020 Oct 22;7:580504. doi: 10.3389/fnut.2020.580504.
  32. Elkhwanky MS, Kumm O, Pilttonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBM Plus*. 2020 Nov;4(11): e10397. doi: 10.1002/jbm4.10397.
  33. Al Mheid I, Patel R, Morrow J, Morris A, Rahm A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 5;58(2):186-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
  34. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):558-64. doi: 10.1210/en.2007-0805.
  35. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020 Feb;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575.
  36. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin d in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 3;19(2):455. <https://doi.org/10.3390/ijms19020455>.
  37. De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
  38. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013 Dec 3;128(23):2517-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654.
  39. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J*. 2015 June;67(2):89-97. doi: 10.1016/j.ehj.2014.11.005.
  40. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Aug;36(8):1651-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307586.
  41. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN, et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Nov;35(11):2432-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306132.
  42. Ford K, Latic N, Slavic S, Zeitz U, Dolezal M, Andrukhov O, et al. Lack of vitamin D signalling per se does not aggravate cardiac functional impairment induced by myocardial infarction in mice. *PLoS ONE*. 2018 Oct 1;13(10): e0204803. doi: 10.1371/journal.pone.0204803.
  43. Zhang Q-Y, Jiang C-M, Sun C, Tang TF, Jin B, Cao DW, et al. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015 Aug;28(4):471-6. doi: 10.1007/s40620-014-0167-8.
  44. Farrokhian A, Raygan F, Bahmani F, Talari HR, Esfandiari R, Esmailzadeh A, et al. Long-Term vitamin D supplementation affects metabolic status in vitamin D-deficient type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Nutr*. 2017 Mar;147(3):384-9. doi: 10.3945/jn.116.242008.
  45. Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, et al. Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: Results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):392-400. doi: 10.1111/dom.12625.
  46. Wu Z, Wang T, Zhu S, Li L. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(1):9-16. doi: 10.3109/14017431.2015.1103893.
  47. Bouillon R, Suda T. Vitamin D: Calcium and bone homeostasis during evolution. *BoneKey Rep*. 2014 Jan 8;3:480. doi: 10.1038/bonekey.2013.214.
  48. Al-Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem*. 2021 Jun;127(3):195-209. doi: 10.1080/13813455.2019.1628064.
  49. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014 Jan 17;114(2):379-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
  50. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021 Jan 15;292:198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235.
  51. Zhang X, Zhou M, Guo Y, Song Z, Liu B. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPAR gamma signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:157834. doi: 10.1155/2015/157834.
  52. Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, Gutiérrez ACF, Van Lommel L, Marchal K, et al. Vitamin D<sub>3</sub> induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways. *Cell Rep*. 2015 Feb 10;10(5):711-25. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.013.
  53. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, Zanola A, Dall'Ara F, Pizzorni C, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*. 2015 Apr;24(4-5):490-8. doi: 10.1177/0961203314559090.
  54. Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1033-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.071.
  55. Campbell PA, Young MW, Lee RC. Vitamin D clinical pharmacology: relevance to COVID-19 pathogenesis. *J Natl Med Assoc*. 2021 Apr;113(2):208-11. doi: 10.1016/j.jnma.2020.09.152.
  56. Пушкарёв ВВ, Соколова ЛК, Ковзун ОI, Пушкарёв ВМ, Тронько МД. Роль стрессу ендоплазматичного ретикулуму та NLRP3-інфламасом у розвитку атеросклерозу. *Cytol Genet*. 2021;55(4):43-53 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3-inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol Genet*. 2021;55(4):43-53. Ukrainian).
  57. Пушкарёв ВМ, Ковзун ОI, Пушкарёв ВВ, Гуда ВВ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF-κB. *Журнал НАМН України*. 2015;20(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda VV, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine*. 2015;20(3-4):287-98. Ukrainian).
  58. Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Ковзун ОI, Пушкарёв ВВ, Тронько МД. Участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі діабету 1 типу. *Ендокринологія*. 2016;21(3):225-38 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Involvement of nuclear factor NF-κB in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Endokrinologia*. 2016;21(3):225-38. Ukrainian).
  59. Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенеза атеросклерозу у больных діабетом. Роль NF-κB. *Проблеми ендокринної патології*. 2017;2:64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of the pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (the literature review). *Probl Endocrin Pathol*. 2017;2:64-76. Russian).
  60. Тронько НД, Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарёв ВВ. Участь ядерного фактора NF-κB в трансформації хронічного запалення в діабет 2 типу. *Журнал НАМН України*. 2017;23(1-2):23-39 (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV. Nuclear factor NF-κB involvement in transformation of chronic inflammation into type 2 diabetes (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine*. 2017;23(1-2):23-39. Russian).
  61. Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol*. 2014 Aug 5;5:388. doi: 10.3389/fmicb.2014.00388.
  62. Martineau AR, Hooper RL, Bergman P, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute



## Огляди

- respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356: i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
63. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Jan 24;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
  64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020a Mar 28;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  65. Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor  $\kappa$ B activation by interacting with I $\kappa$ B kinase  $\beta$  protein. *J Biol Chem*. 2013 Jul 5;288(27):19450-8. doi: 10.1074/jbc.M113.467670.
  66. Paria K, Paul D, Chowdhury T, Pyne S, Chakraborty R, Mandal SM. Synergy of melanin and vitamin-D may play a fundamental role in preventing SARS-CoV-2 infections and halt COVID-19 by inactivating furin protease. *Transl Med Commun*. 2020;5(1):21. doi: 10.1186/s41231-020-00073-y.
  67. Stoppelenburg AJ, von Hegedus JH, Huis in't Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: vitamin D receptor and RSV infection. *J Pathol*. 2014 Jan;232(1):57-64. doi: 10.1002/path.4267.
  68. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):382-3. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
  69. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for Vitamin D. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106995. doi: 10.1016/j.intimp.2020a.106995.
  70. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FNE. Novel role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in angiotensin II-induced microvascular dysfunction. *Hypertension*. 2019 Apr;73(4):829-38. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286.
  71. Silberstein M. Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020b Jul;140:109767. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109767.
  72. Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, Corley MJ, Kazempour K, Lalezari JP, et al. Disruption of the CCL5/RANTES-CCR5 pathway restores immune homeostasis and reduces plasma viral load in critical COVID-19. *medRxiv*. 2020 May 5;2020.05.02.20084673. doi: 10.1101/2020.05.02.20084673.
  73. Panarese A, Shahini E. Letter: covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. May;51(10):993-5. doi: 10.1111/apt.15752.
  74. Wang Y, Jiang K, Zhang Q, Meng S, Ding C. Autophagy in negative-Strand RNA virus infection. *Front Microbiol*. 2018 Feb 13;9:206. doi: 10.3389/fmicb.2018.00206.
  75. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*. 2009 Oct;158(1):20-5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
  76. Odegaard JI, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2012 Mar;2(3): a007724. doi: 10.1101/cshperspect.a007724.
  77. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol*. 2021 Mar 10;12(12):958-62. doi: 10.1093/jmcb/mjaa054.
  78. Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ. Сучасні погляди на патогенетичні аспекти та стратегії лікування хворих на цукровий діабет із COVID-19. *Ендокринологія*. 2020;25(2):3-44 (Tymbalyuk VI, Tronko MD, Popova VV. Modern views on the pathogenetic aspects and treatment strategies of patients with diabetes mellitus and COVID-19. *Endokrynologia*. 2020;25(2):3-44. Ukrainian).
  79. Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic healthy obesity, vitamin D status, and risk of COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Feb 1;12(1):61-71. doi: 10.14336/AD.2020.1108.
  80. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Sep;12:755-67. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
  81. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017 Jul;72:120-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005.
  82. Karczewski J, Sledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytok Netw*. 2018 Sep 1;29:83-94. doi: 10.1684/ecn.2018.0415.
  83. Bikkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75:2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
  84. Lukaszuk E, Bien-Barkowska K, Bien B. Cognitive functioning of geriatric patients: is hypovitaminosis D the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8):1104. doi: 10.3390/nu10081104.
  85. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Mar;1367(1):57-63. doi: 10.1111/nyas.13058.
  86. Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 31;19(8):2245. doi: 10.3390/ijms19082245.
  87. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutr Diabetes*. 2017 Jun 12;7(6): e281. doi: 10.1038/nutd.2017.30.
  88. Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Oct 7:1-13. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4.
  89. Saxena S. Vitamin D supplementation in diabetic retinopathy in the era of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):483-4. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3798\_20.
  90. Afarid M, Ghattavi N, Johari M. Serum levels of vitamin D in diabetic patients with and without retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Apr-Jun;15(2):172-7. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6734.
  91. Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D<sub>3</sub> protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res*. 2018 Feb 22;2018:8193523. doi: 10.1155/2018/8193523.
  92. Nadri G, Saxena S, Mahdi AA, Kaur A, Ahmad MK, Garg P, et al. Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous*. 2019 Nov 5;5:31. doi: 10.1186/s40942-019-0181-z.

## Эффекты витамина D при различной патологии

**Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Витамин D (VD), это универсальный стероидный гормон, который регулирует активность нескольких тысяч генов. За последние десятилетия были зарегистрированы многочисленные заболевания ассоциированные с дефицитом VD, в том числе инсулинорезистентность (ИР), метаболический синдром, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рак и когнитивные нарушения. Кроме того, исследования 2020 года показали, что VD может влиять на инфицирование вирусом COVID-19 SARS-CoV-2 и течение болезни. Важным фактом является то, что эпидемиологические исследования продемонстрировали высокий уровень распространенности дефицита или недостаточности VD во всем мире. Недостаточность VD является сильным диетическим пусковым механизмом, следствием которого являются тяжелые хронические заболевания. Потенциал VD терапии для больных диабетом очевиден. Его иммуномодулирующие эффекты способствуют индукции иммунной толерантности и анергии Т-клеток, подавляют активность В-клеток и выработку антител,

уменьшают воспалительную реакцию, полезны для профилактики и лечения СД 1-го типа. VD осуществляет прямое и косвенное влияние на гомеостаз глюкозы — секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и системное воспаление, которое наблюдается при СД 2-го типа и ожирении. Сигналинг VD необходим для сердечно-сосудистой функции, особенно для регуляции сосудистого тонуса, а также как антифибротический и антигипертрофический фактор. Поскольку VD регулирует нейромедиаторы и нейротрофины, многие исследования свидетельствуют о важности VD для предотвращения когнитивных нарушений и ретинопатии. VD усиливает противовоспалительную и противовирусную реакцию эпителиальных клеток в дыхательной системе при респираторных вирусных инфекциях. Показано, что введение VD пациентам с его дефицитом помогает при инфицировании вирусами, такими как COVID-19. Прием VD в осенне-зимний период для пациентов с высоким риском развития заболеваний дыхательных путей предоставляет им дополнительную защиту. Во время пандемии желателно принимать 1000-2000 МЕ в день в форме поливитаминов или добавок VD. Ежедневное употребление VD рекомендуется из-за короткого периода его полураспада в циркуляции. VD может быть основной вспомогательной терапией при лечении пациентов, пострадавших от COVID-19 для лиц с его дефицитом.

**Ключевые слова:** витамин D, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, когнитивные нарушения, ожирение, ретинопатия, иммунная система.

## Effects of vitamin D in various pathologies

**L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko**

SI «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Vitamin D (VD) is a universal steroid hormone that regulates the activity of several thousand genes. Numerous diseases associated with VD deficiency have been reported in recent decades, including insulin resistance (IR), metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD), cancer, and cognitive impairment. In addition, studies in 2020 have shown that VD can affect COVID-19 SARS-CoV-2 infection and disease. An important fact is that epidemiological studies have shown a high prevalence of VD deficiency or insufficiency worldwide. VD deficiency is a strong dietary trigger, resulting in severe, chronic disease. The potential of VD therapy for DM patients is obvious. Its immunomodulatory effects promote the induction of immune tolerance and T-cell anergy, inhibit B-cell activity and antibody production, reduce the inflammatory response, and are useful for the prevention and treatment of DM type 1. VD has direct and indirect effects on glucose homeostasis — insulin secretion, insulin sensitivity and systemic inflammation, which is observed in DM type 2 and obesity. VD signaling is required for cardiovascular function, especially for the regulation of vascular tone, as well as antifibrotic and antihypertrophic factors. Because VD regulates neurotransmitters and neurotrophins, many

studies have shown the importance of VD in preventing cognitive impairment and retinopathy. VD enhances the anti-inflammatory and antiviral response of epithelial cells in the respiratory system at viral infections. Administration of VD to patients with VD deficiency has been shown to help with infections such as COVID-19. Taking VD in the autumn-winter period for patients at high risk of development of respiratory diseases provides them additional protection. During a pandemic, it is desirable to take 1000-2000 IU per day in the form of multivitamins or VD supplements. Daily use of VD is recommended because of a short half-life in the circulation. VD may be the main adjunctive therapy in the treatment of patients with COVID-19 for people with VD deficiency.

**Keywords:** vitamin D, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, COVID-19, cognitive impairment, obesity, retinopathy, immune system.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при різних патологіях. Ендокринологія. 2021;26(2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**Адреса для листування:** Пушкарьов Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Соколова Л.К. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Пушкарьов В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 01.06.2021 р.; перероблена 11.06.2021 р.; прийнята до друку 02.07.2021 р.; надрукована 14.07.2021 р.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Тронько НД. Эффекты витамина D при различных патологиях. Эндокринология. 2021, 26 (2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**Адрес для переписки:** Пушкарев Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Соколова Любовь Константиновна, д-р мед. наук, старш. сотр., заведующая отделом диабетологии ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук,

## Огляди

проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Личный вклад:** Соколова Л.К. — анализ литературных источников и написание текста; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Пушкарёв В.М. — анализ литературных источников и написание текста.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 01.06.2021 г.; переделана 11.06.2021 г.; принята к печати 02.07. 2021 г.; напечатана 14.07. 2021 г.

**For citation:** Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of vitamin D in various pathologies. *Endokrynologia*. 2021;26(2):160-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.160.

**Correspondence address:** Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarzenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska str., 69, Kiev 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Sokolova Lyubov Konstantinovna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Sokolova L.K. — analysis of literary sources and text writing; Tronko M.D. — idea of work and consultation when editing an article; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing.

**Funding:** the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarzenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

**Declaration of Ethics:** The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** Received 01 June 2021; revised 11 June 2021; accepted for publication 02 July 2021; published 14 July 2021.