

Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків

Т.М. Маліновська,
В.Л. Орленко,
В.В. Попова,
Л.К. Соколова,
В.І. Кравченко,
Ю.В. Булдігіна

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

Резюме. Поширеність дефіциту вітаміну D (віт D) серед дитячого населення щороку збільшується, паралельно із цим зростає і захворюваність на різноманітну ендокринну патологію в дітей та підлітків. І вже наприкінці XX століття почалося активне вивчення позакісткових функцій віт D. Тоді було виявлено, що віт D, а саме його активна форма 1,25-дигідрокси-вітаміну за своїм впливом на організм схожа більше на гормон, ніж на класичні вітаміни. Опосередковуючи свій вплив на клітини через рецептор віт D (Vitamin D receptor, VDR), віт D впливає не тільки на гомеостаз кальцію та фосфору, а й на баланс імунної системи, на рівні певних гормонів (зокрема, паратиреоїдний гормон (ПТГ)) і протизапальних цитокінів. Через те що ендокринна система загалом пов'язана і являє собою один механізм, то і дефіцит віт D може викликати певні порушення її ланок. Дедалі більше з'являється досліджень про можливий тригерний вплив дефіциту віт D на розвиток цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) та інших аутоімунних захворювань. Були проведені дослідження, які продемонстрували протекторний вплив приймання препаратів віт D вагітними та маляками до року на можливий розвиток ЦД1. Повідомляється також про дослідження, які демонструють, що приймання віт D у пацієнтів із вже виявленим ЦД1 та ЦД 2-го типу (ЦД2) покращувало глікемічні показники й зменшувало ймовірність появи ускладнень. Також є численні дані про безпосередній вплив зниження рівнів віт D на розвиток ожиріння й збільшення інсулінорезистентності в дітей та підлітків. При цьому існують деякі дослідження і метааналізи, які не знайшли вищезгаданої ролі віт D у розвитку ЦД1, ЦД2 й ожиріння серед дітей та підлітків. Надалі потрібне більше досліджень для розуміння ролі віт D у розвитку ожиріння й ЦД у дітей та підлітків.

Ключові слова: діти та підлітки, вітамін D, поліморфізм гена VDR, вітамін D-зв'язуючий глобулін, паратиреоїдний гормон, цукровий діабет, ожиріння, лікування.

У сучасному світі все більше населення переселяється у великі міські агломерації, змінюючи свій звичний ритм життя. Ненормований робочий день, перебування більшість часу в

зачинених неінсольованих приміщеннях, нічні зміни та інші чинники негативно впливають на організм загалом, і сучасна медична наука продовжує активне вивчення цього впливу.

Звичайно, страждає й ендокринна система, яка виконує регулюючу функцію. Вплив різних чинників навколишнього середовища на гормональний гомеостаз є предметом численних досліджень.

Сучасний ритм життя, тривале перебування за екраном комп'ютера, зменшення в раціоні продуктів, збагачених віт D, призводить до зниження рівнів віт D в організмі дитини [1]. Хоча вплив віт D на формування кісткової системи та кальцієвий гомеостаз вивчений вже давно [2], щороку з'являється все більше інформації про можливий взаємозв'язок між дефіцитом віт D і розвитком різноманітної патології різних органів та систем, таких як серцево-судинні захворювання, автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, хвороба Крона, ЦД1, хвороба Грейвса), онкологічні захворювання тощо [3-5]. Низький рівень віт D не можна виключити як причину ожиріння через його ще не повністю вивчений вплив через VDR, виявлені в жировій тканині.

Дефіцит віт D пов'язаний із підвищеним ризиком майже всіх основних захворювань людини, зокрема метаболічних захворювань. Віт D через його рецептор є головним регулятором функції прищитоподібних залоз.

Віт D метаболізується в організмі в три етапи: 25-гідроксилювання (печінка), 1α -гідроксилювання (активація нирки) та 24-гідроксилювання (деактивація печінки) [6]. У результаті цих перетворень синтезується гормональна активна форма 1,25-дигідроксिवітаміну D, яка чинить свою дію через з'єднання з VDR. Фізіологічні дії VDR та його ліганду полягають не лише в добре відомій регуляції поглинання й транспорту кальцію та фосфору, що контролює формування кісткової тканини, але також в їхній значній участі в контролі імунних функцій і клітинного росту та диференціювання [7]. VDR трапляється більше ніж у 38 тканинах нашого організму й регулює щонайменше експресію одинадцяти генів, які кодують сталість кісткового та мінерального гомеостазу, процеси старіння [8].

Активну форму віт D ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), за властивостями, можна сприймати саме як гормон, який за характером дії, будовою можна віднести до стероїдних гормонів, що впливає на свій організм через зв'язок із VDR [9].

Вітамін D та поліморфізм гена VDR, який впливає на експресію або структуру білка VDR,

можуть бути залученими до генетичного патогенезу багатьох захворювань, зокрема ожиріння та ЦД.

ПТГ і кальцитріол (1,25-дигідроксिवітамін D_3) є двома основними гормонами, що регулюють мінеральний обмін в організмі людини, відіграють важливу роль у підтримці кальцієвого та фосфатного гомеостазу, а також у розвитку та підтримці здоров'я кісток. ПТГ є основним стимулятором синтезу віт D у нирках, тоді як віт D спричиняє негативний зворотний зв'язок на секрецію ПТГ. ПТГ виділяється прищитоподібними залозами при низьких рівнях кальцію в сироватці крові та відновлює рівень кальцію шляхом посилення резорбції кісток, посилення реабсорбції кальцію в нирках і стимуляції синтезу кальцитріолу. Згодом кальцитріол забезпечує сигнал негативного зворотного зв'язку до прищитоподібних залоз і пригнічує транскрипцію гена ПТГ, припиняючи вивільнення ПТГ [10, 11].

Основною функцією ПТГ і основним фізіологічним регулятором є циркуляція іонізованого кальцію. Вплив ПТГ на кишківник, нирки та кістки підтримує рівень кальцію в сироватці крові в межах жорсткого діапазону. ПТГ має зворотний вплив на фосфатний обмін. Навпаки, віт D чинить стимулюючу дію як на кальцієвий, так і на фосфатний гомеостаз, відіграючи ключову роль у забезпеченні достатніх мінералів для нормального формування кісток. ПТГ є основним ендокринним регулятором метаболізму віт D [12].

Обидва гормони діють узгоджено з нещодавно відкритими фактором росту фібробластів-23 і Klotho – гормонами, які переважно беруть участь у метаболізмі фосфатів та діють у тісному ланцюзі зворотного зв'язку [10]. Фактор росту фібробластів-23 є ключовим регулятором метаболізму віт D. Він знижує біосинтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, пригнічуючи транскрипцію 1α -гідроксилази, і збільшує її деградацію, стимулюючи транскрипцію 24-гідроксилази в проксимальних каналцях нирки, тим самим знижуючи вироблення нирками $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. З іншого боку, ПТГ має протилежну дію на метаболізм віт D: він стимулює синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і пригнічує його катаболізм [13, 14].

1,25-дигідроксिवітамін D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) є природним лігандом для VDR. Після зв'язування ліганду VDR гетеродимеризується з рецептором ретиноїду X і зв'язується з

Огляди

елементами відповіді на віт D у промоторній ділянці цільових генів, щоб індукувати/пригнічувати їхню експресію. Цільові гени, які були ідентифіковані, є гетерогенними за своєю природою та відображають широкий спектр біологічної активності $1,25(\text{OH})(2)\text{D}_3$. Показана універсальна наявність VDR в організмі людини – в імунній і репродуктивній системах, у м'язах, мозку, шкірі та печінці, а також в ендокринних органах (підшлункова залоза, гіпофіз, щитоподібна залоза і кора надниркових залоз) [15].

Окрім того, різні типи клітин (кератиноцити, моноцити, кістки, плацента) здатні метаболізувати 25-гідроксивітамін D_3 до $1,25(\text{OH})(2)\text{D}(3)$ ферментом $25(\text{OH})\text{D}(3)$ -1альфа-гідроксилазою, який кодується *CYP27B1*. Катаболізм $25(\text{OH})\text{D}$ і $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у нирках та всіх клітинах-мішенях віт D опосередковується 24-гідроксилазою, ключовим ферментом шляху інактивації вітаміну D [16]. Комбінована наявність *CYP27B1* і специфічного рецептора в кількох тканинах дала уявлення про паракринну/автокринну роль $1,25(\text{OH})(2)\text{D}(3)$.

Сам віт D є біологічно неактивним і потребує метаболічної активації за допомогою двох етапів гідроксилювання, що відбуваються в печінці та нирках. Шлях активації віт D включає 25- та подальше 1α -гідроксилювання. Етап 25-гідроксилювання відбувається в печінці, утворюючи найпоширенішу циркулюючу форму віт D, 25-гідроксивітамін D ($25(\text{OH})\text{D}$) [13]. ПТГ посилює вироблення нирками $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ шляхом стимуляції експресії ферменту *CYP27B1*, відповідального за біосинтез активного віт D, а також шляхом зниження експресії *CYP24A1*, тим самим пригнічуючи катаболізм віт D [16, 17].

Більшість віт D та його метаболітів у крові зв'язані з вітамін D-зв'язуючим глобуліном (BD-3Г). BD-3Г є поліморфним білком і має структуру, споріднену з альбуміном і сімейством генів α -фетопротейну [18]. BD-3Г транспортує $25(\text{OH})\text{D}$ із печінки в нирки та інші органи для подальшого перетворення в біологічно найактивнішу форму віт D, $1,25$ -дигідроксивітамін D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]. BD-3Г зв'язує від 85 до 90% загального циркулюючого $25(\text{OH})\text{D}$ і 85% загального циркулюючого $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [18, 19]. Віт D також може зв'язуватися з альбуміном або хіломікронами на нижчих рівнях [20].

Існує шість поширених фенотипів BD-3Г: Gc 1S/1S, Gc 1S/2, Gc 1F/1F, Gc 1S/1F, Gc 1F/2 і

Gc 2/2, які відрізняються за своїм амінокислотним складом і глікозилюванням [21]. Поліморфний BD-3Г відрізняється здатністю зв'язувати метаболіти віт D, а фенотип визначає плазмові концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ та $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [22-24]. BD-3Г позитивно корелює з метаболітами віт D у сироватці крові, показаний зв'язок між генотипами Gc BD-3Г та концентраціями $25(\text{OH})\text{D}$ і ПТГ; окрім того, генетичні варіації BD-3Г впливають на нарощування кісткової маси в підлітковому віці [25, 26].

Сироватковий 25-гідроксивітамін D [$25(\text{OH})\text{D}$] вважається найбільш надійним маркером статусу віт D. Концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ частково генетично детерміновані [26-28]. Існує негативна кореляція між $25(\text{OH})\text{D}$ і концентрацією ПТГ у сироватці крові [29, 30]. Протягом останніх двох десятиліть проводяться активні дослідження участі різних форм віт D, поліморфізмів гена VDR у розвитку різноманітної ендокринної патології.

Вітамін D та ЦД1

ЦД1 є доволі поширеним автоімунним захворюванням, маніфестація котрого трапляється переважно в дитячому віці та характеризується ураженням бета-клітин і розвитком абсолютної інсулінової недостатності. Останніми роками захворюваність на ЦД1 зростає в усьому світі; під час досліджень виявлено зростання захворюваності на ЦД1 в 114 популяціях із 57 країн світу [31].

Хоча автоімунні механізми розвитку ЦД1 непогано вивчені, але поєднання генетичної схильності та чинників навколишнього середовища, які й запускають вищезгадані механізми, вивчені недосконало [32]. Одним із таких чинників у деяких дослідженнях називають дефіцит віт D [32-34]; навпаки, є дослідження, які заперечують зв'язок віт D із розвитком ЦД1 [35-37]. Метааналіз чотирьох великих досліджень підтвердив зниження ризику розвитку ЦД1 в немовлят при прийманні препаратів віт D [38].

VDR був виявлений практично в усіх імунних клітинах, від антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, В-клітини, дендритні клітини) до Т-лімфоцитів [34, 35]. Дія віт D на імунну систему проявляється як через стимулювання вродженої імунної системи посиленням хемотаксису та фагоцитарної здатності клітин вродженого імунітету, активацією антимікробних пептидів

дефензину β_2 й антимікробного пептиду кателіцидину [39], так і на набутий імунітет через регуляцію проліферації T- і B-клітин [40]. Безпосередня дія активної форми віт D-кальцитріолу виявляється в експресії кількох генів, які регулюють проліферацію, диференціацію та функціонування клітин імунної системи [41]. Віт D безпосередньо пригнічує вироблення інтерлейкіну-17, -12 на транскрипційному рівні й активує T-супресорні клітини, збільшуючи їхню популяцію та сприяючи індукції імунологічної толерантності [34].

Було виконано достатньо досліджень щодо безпосереднього впливу віт D на β -клітини підшлункової залози, в основному дослідження виконувалися на щурах і мишах. Під час досліджень було виявлено, що дефіцит віт D збільшує показники захворюваності та ранній початок ЦД1 в ранньому віці в мишей [42]. Спостерігалось значне зменшення інфільтрації острівців підшлункової залози лімфоцитами, покращення виживання β -клітин та значне сповільнення прогресування ЦД1 в мишей, яким вводили аналоги віт D, порівняно з мишами, які не отримували препарат [43]. Дефіцит віт D пригнічував секрецію інсуліну в підшлункових залозах мишей [44]. Також існують дослідження на мишах, у котрих при нефункціонуючому VDR була порушена секреція інсуліну підшлунковою залозою [45, 46].

У багатьох дослідженнях вивчали зв'язок поліморфізмів VDR із розвитком ЦД1, хоча результати дуже залежали від походження популяцій при визначенні конкретних поліморфізмів. Так, J. Zhang et al. провели метааналіз 26 досліджень поліморфізму VDR у пацієнтів із ЦД1 [47]. Під час аналізу було виявлено вірогідний сильний зв'язок із генотипом Bsm IBb+BB та ризиком розвитку ЦД1 (OR=1,30, 95% CI=1,03-1,63, $p=0,03$ for BB+Bb vs. bb), втім при дослідженні інших трьох поліморфізмів (Fok I, Ara I, Taq I) зв'язку з розвитком ЦД1 не спостерігалось. Більшість авторів вказує саме на зв'язок поліморфізму VDR Bsm I з розвитком та особливостями перебігу ЦД1 [47-50]. Наприклад, окремі генотипи поліморфізму VDR Bsm I та Taq I пов'язані з вищими рівнями стимульованого C-пептиду в пацієнтів із ЦД1, що сприяло покращенню клінічної і метаболічної компенсації захворювання [49].

Також автори деяких досліджень повідомляли про зв'язок поліморфізму гена, що кодує рецептор VD-3Г, із розвитком та перебігом ЦД1 через порушення з'єднання VD-3Г із 1,25-гидроксикальциферолом і, як наслідок, зниження концентрації останнього [24]. Результати масштабних досліджень поліморфізмів генів, які регулюють синтез і концентрацію вітаміну D (CYP24A1, DHCR7/NADSY1, CYP2R1, AMDHD1) [50], свідчать про асоціацію цих поліморфізмів із суттєвим зниженням рівнів віт D та відповіддю на терапію препаратами віт D, що в майбутньому, теоретично, може бути пов'язано з розвитком ЦД1.

Також є дослідження, яке свідчить про синергійний ефект кількох алелів у локусах DHCR7, GC, CYP2R1 та CYP24A1 на схильність до ЦД1 через роль цих генів у метаболізмі віт D та їхньому впливі на рівні віт D у сироватці крові [51]. Проте існують інші дані 7 метааналізів досліджень поліморфізму багатьох генів, пов'язаних із віт D (CYP2R1 rs10741657, CYP2R1 rs117913124, DHCR7/NADSYN1 rs12785878, GC rs3755967, CYP24A1 rs17216707, AMDHD1 rs10745742 і SEC23A rs8018720), у яких не було виявлено зв'язку з розвитком ЦД1 [35].

Зараз проводяться активні дослідження щодо пошуку спорідненості різних поліморфізмів VDR із розвитком і перебігом ЦД1. Вищезгадані приклади досліджень можуть свідчити про зв'язок із розвитком ЦД1 певних поліморфізмів VDR, а саме – Bsm I та Fok I, які контролюють дію та синтез віт D. Більш практично орієнтованими є саме дослідження щодо визначення впливу приймання препаратів віт D на розвиток ЦД1 в майбутньому [52]. Одне з перших масштабних досліджень (10 366 дітей віком до одного року) впливу приймання препаратів віт D на розвиток ЦД1 провели Е. Нуррönen et al. у Фінляндії [53]. ЦД1 був діагностований у 81 дитини, а приймання препаратів віт D асоціювалося зі зниженою частотою розвитку ЦД1 серед немовлят. Також дослідження, що підтверджує профілактику розвитку ЦД1 шляхом приймання віт D, було виконано в 7 центрах в Європі у вигляді «випадок-контроль», під час якого було обстежено 820 пацієнтів і 2335 контрольних суб'єктів [54]. Результати дослідження свідчать про те, що віт D може сприяти імунній модуляції, захищаючи від розвитку ЦД1. Як підтвердження впливу

Огляди

віт D на захворюваність ЦД1 можна надати дослідження, яке виявило вищу захворюваність ЦД1 у північних регіонах планети (Фінляндія, Швеція, Норвегія), де історично більший відсоток дефіциту віт D через меншу інсоляцію [54].

Багато інтервенційних досліджень свідчать про сприятливий вплив добавок віт D у пацієнтів, у яких вже виявлено ЦД1. При подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було встановлено збільшення рівнів хемокінового ліганду 2, рівнів T-супресорів та рівнів стимульованого C-пептиду через 18 місяців від початку приймання 2000 МО холекальциферолу [55]. Також є дані про покращення показників глікованого гемоглобіну, C-пептиду в пацієнтів із ЦД1 на тлі приймання холекальциферолу впродовж року [56, 57].

Віт D може справляти вплив на ризик розвитку ЦД1. Вважають можливим визначення поліморфізмів VDR для оцінки ризику розвитку ЦД1. Крім того, дефіцит віт D дуже поширений у пацієнтів із ЦД1 [33]. Але дані є досить суперечливими та потребують подальших досліджень для оцінки ролі віт D у розвитку, діагностиці та моніторингу ЦД1.

Вітамін D та ЦД2

Хоча ЦД2 набагато менш поширений серед дитячого населення, ніж ЦД1, але є переконливі дані про те, що захворюваність на ЦД2 продовжує швидко зростати. Так, показано підвищення захворюваності на ЦД2 серед дівчаток у Великобританії [58]. В Ірландії спостерігається збільшення надлишкової маси тіла (МТ) і поширеності ЦД останні 10 років серед дітей та підлітків [59]. У Китаї розповсюдженість ЦД2 залишається на низькому рівні серед молоді, але деякі фактори (надмірна МТ, ожиріння, інсулінорезистентність (ІР)), які пов'язані з ним, були значно поширені [60].

Останні дослідження пов'язують зростання захворюваності на ЦД2 саме зі збільшенням середньої МТ, зменшенням фізичної активності та накопиченням генетичних варіацій, які збільшують ризик розвитку ЦД2 в популяції [61].

У регіонах із підвищеною захворюваністю на ЦД2 підвищується і поширеність дефіциту віт D [62, 63]. Хоча ці дані можна пов'язати із загальною тенденцією зміни способу життя, гіподинамією та страхом перед раком шкіри, а

не з можливим взаємозв'язком між дефіцитом віт D і ЦД2.

Існує декілька механізмів можливого впливу віт D на рівні глюкози та ІР у пацієнтів із ЦД. Віт D бере активну участь у протизапальних процесах [34]. Це може вплинути на хронічні запальні процеси, які становлять основу патогенезу розвитку ІР при ЦД2 [64]. Також повідомляється про збільшення виділення інсуліну β-клітинами під впливом добавок віт D [64-66] та збільшення надходження кальцію до β-клітин [67]. Є дані, які демонструють зв'язок віт D із дисфункцією ендотелію і, як наслідок, збільшення ризику прогресування ускладнень у пацієнтів із ЦД2 [68].

Доволі багато досліджень пов'язують розвиток ускладнень при ЦД2 та віт D, наприклад, із діабетичною нейропатією [69], діабетичною стопою [70], периферичною нейропатією [71], ретинопатією [72], серцево-судинними ускладненнями [73] тощо. Однак відомості про патогенетичний зв'язок віт D із розвитком ІР та ЦД2 суперечливі. Так, метааналіз, проведений за результатами 10 рандомізованих контрольованих досліджень, не показав вірогідного сприятливого впливу віт D на ІР [74].

В іншому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні не було виявлено позитивного впливу віт D на показники глікемії в 77 жінок із зайвою МТ або ожирінням при прийманні 25 мг/добу протягом 12 тижнів [75]. Ще один системний огляд, який включав результати 15 клінічних досліджень, також не виявив достатньо доказів позитивного ефекту добавок віт D як засобу для покращення показників глікемії або зменшення резистентності до інсуліну в пацієнтів із ЦД2 [76].

У деяких дослідженнях, навпаки, було виявлено зв'язок віт D із розвитком ЦД2. У дослідженні M. Tohid et al. було відібрано 761 пацієнт, у яких контролювали рівні віт D протягом 3,6 року. Було виявлено, що концентрації віт D впливають на рівні захворюваності ЦД2 нелінійним типом, причому ризик починає різко зростати при рівнях віт D менше ніж 10 нг/мл [77]. Цікаві результати отримано при проведенні 11-річного норвезького дослідження – у когорті із 6119 осіб встановлено, що початковий рівень віт D у сироватці крові був обернено пропорційно пов'язаний із подальшим розвитком ЦД2, але не після коригування індексу маси тіла (ІМТ) [78].

Не вдалося знайти достатньо досліджень про вивчення зв'язку віт D та його гена VDR із розвитком ЦД2 саме в дітей через незначну поширеність ЦД2 серед дитячого населення. Однак збільшення захворюваності на ЦД2 серед дітей та підлітків, збільшення поширення дефіциту віт D у тій самій віковій групі останні 10 років, а також виявлені патогенетичні зв'язки й дослідження взаємозв'язку віт D та ЦД2 спонукають до подальших досліджень для повнішої оцінки впливу віт D на розвиток ЦД2 у дітей і підлітків.

Вітамін D та ожиріння

Віт D насамперед є необхідним для кісткового метаболізму шляхом підтримки фосфорно-кальцієвого гомеостазу, проліферації та диференціації клітин. Проте показано, що VDR знаходяться в більшості клітин і тканин людини, унаслідок чого віт D справляє багато позаскелетних ефектів. Так, доведена участь віт D у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної системи [79], щитоподібної залози [80, 81]; встановлено зв'язок дефіциту віт D із ЦД2 [82], ІР [83], дисліпідемією [84, 85].

Оскільки віт D є жиророзчинним, він має здатність накопичуватись у жировій тканині. Відповідно, за наявності надлишку жирової тканини при ожирінні рівень віт D у жировій тканині підвищується, а в плазмі крові людини – знижується [86, 87]. Через ліпофільну природу віт D пацієнти з надмірною МТ/ожирінням мають підвищений ризик недостатньої концентрації 25-гідроксिवітаміну D у крові. Дефіцит віт D, своєю чергою, має кілька відомих позаскелетних наслідків серед дітей та підлітків (ранній розвиток артеріальної гіпертонії, дисліпідемія, ІР тощо).

Асоціацію віт D з ожирінням підтверджують численні наукові дослідження [88, 89]. У дітей італійської популяції з ожирінням лише 19% пацієнтів мали нормальний рівень віт D, тоді як майже половина цієї популяції демонструє явний дефіцит віт D [90]. У 68,2% дітей із нормальною МТ виявлено нормальний рівень віт D, а в 31,8% – явний дефіцит віт D. Дефіцит віт D мали 44,4% осіб з ожирінням і лише 18,9% мали рівень віт D понад 30 нг/мл. Недостатність 25(OH)D була пов'язана з надмірною МТ або ожирінням після поправки на основні змінні (OR=1,73; 95% ДІ 1,05-2,84) [91].

Метааналіз даних, отриманих при обстеженні 24 600 дітей з ожирінням, показав наявність високого ризику дефіциту віт D у дітей з ожирінням [92]. Зменшення фізичної активності, часу перебування на свіжому повітрі та сонячному світлі, надмірний час перебування перед екраном (телебачення, комп'ютери та планшети) також можуть мати певний зв'язок із розвитком надлишкової МТ і гіповітамінозу D [93].

Встановлено, що недостатність/дефіцит віт D спостерігалися відповідно в 32,2% і 56,3% дітей та підлітків із надлишковою МТ або ожирінням (абдомінального та глутео-феморального типу) на тлі дієцефальної дисфункції. Виявлено залежність між величиною ІМТ та рівнем віт D – із підвищенням ІМТ рівень віт D знижувався в 38,0% обстежених [94]. Окрім того, автори показали, що важкість ожиріння пов'язана з рівнями 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) – встановлено зниження рівня 25(OH)D у дітей і підлітків із надмірною МТ (69,30±5,14 нмоль/л) та ожирінням І ст. (52,60±4,17 нмоль/л), і значний дефіцит віт D в осіб із II та III ст. ожиріння (36,20±3,75 нмоль/л, 23,10±3,12 нмоль/л відповідно). С.В. Turer et al. також відзначили, що 50% дітей із важкою формою ожиріння страждають на гіповітаміноз D та мають вдвічі вищий ризик розвитку дефіциту віт D, ніж діти з нормальною МТ [95].

Дефіцит/недостатність віт D асоціюються з надлишковою МТ/ожирінням навіть у країнах із сонячним кліматом. Так, показано, що дефіцит віт D найбільш характерний для дітей- мешканців Тунісу (Північна Африка), які мають ожиріння, ІМТ негативно корелює з рівнем віт D ($p=0.001$, $r=-0.51$). Із 30 обстежених дітей у 6 був діагностований метаболічний синдром із наявною негативною кореляцією між рівнем віт D й окружністю талії, систолічним артеріальним тиском, рівнями тригліцеридів та інсуліну НОМА-ІР [96]. К. Huang et al. також підтвердили негативний зв'язок віт D і НОМА-ІР при ожирінні в дітей та підлітків-мешканців Китаю [97]. L. Wang et al. при обстеженні 278 дітей та підлітків встановили лінійну асоціацію між НОМА-ІР, ІМТ і дефіцитом віт D [98]. Дослідження серед дітей Малайзії підкреслюють наявність високої поширеності неоптимального статусу віт D серед міських дітей молодшого шкільного віку в тропічній країні, а також важливу потребу у відповідних втручаннях для

Огляди

вирішення як проблем ожиріння, так і поганого статусу віт D у дітей [99].

S. Bellone et al. [90] не виявили відмінностей між дітьми препубертатного та пубертатного віку щодо рівня віт D, однак інші автори показали зниження рівнів віт D у пубертатному віці, вплив ІМТ на статус віт D [100]. Вважають, що статеве дозрівання може бути чинником ризику дефіциту віт D, який зазвичай трапляється в дітей з ожирінням [101]. Показано, що середні рівні віт D становили 19,5 і 31,6 нг/мл у дітей пубертатного та препубертатного віку з ожирінням відповідно. Дефіцит віт D мали близько 75% осіб з ожирінням у пубертатному періоді та 46% з ожирінням у препубертатному віці. Улітку, восени та взимку рівень віт D був значно нижчим в осіб зі статевим дозріванням порівняно з особами, які не мали ознак статевого дозрівання. Вважають, що дефіцит/недостатність віт D у дітей віком 12-17 років є більш серйозними, ніж у дітей 6-11 років [102].

З огляду на те, що рівень віт D негативно пов'язаний з ІМТ, він має позитивну кореляцію з рівнем BD-3Г. Встановлено, що в пацієнтів із надмірною МТ/ожирінням відбувається суттєве зниження вмісту BD-3Г порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівні BD-3Г були вірогідно нижчими в групі хворих з ожирінням. У 63,6% спостережень встановлено підвищення рівня віт D із підвищенням BD-3Г. При ІМТ > 30 кг/м² спостерігається різке зниження рівня BD-3Г. Рівень 25(OH)D до 50 нмоль/л асоціюється з вірогідно нижчими рівнями BD-3Г порівняно з групою осіб, які мали рівень 25(OH)D вищий за 50 нмоль/л [94].

Ген VDR широко експресується в різних тканинах, включаючи адипоцити та бета-клітини підшлункової залози. На думку деяких авторів, поліморфізм одного нуклеотиду rs1544410 або Bsm I в інтронній ділянці гена VDR асоціюється з рівнями віт D, ожирінням і резистентністю до інсуліну [103]. Показано, що діти-носії генотипу AA Bsm I мали значно нижчі рівні 25(OH)D ($p = 0,001$) порівняно з іншими генотипами. Значних відмінностей між генотипами щодо параметрів ожиріння не виявлено. Генотип AA асоціювався з вищим ризиком дефіциту віт D ($p = 0,03$) і резистентності до інсуліну ($p = 0,03$) порівняно з GG. Алель A був значно пов'язаний із підвищеним ризиком дефіциту віт D порівняно з алелем G (OR=1,63 (95% ДІ 1,03-2,59,

$p = 0,04$)). У пацієнтів з одночасним дефіцитом віт D наявність алеля A значно підвищувала ризик IP порівняно з алелем G (OR=2,66 (95% ДІ 1,36-5,19, $p = 0,004$)). Тобто, ці автори встановили в цій малайзійській популяції суттєвий зв'язок поліморфізму VDR Bsm I з дефіцитом віт D та резистентністю до інсуліну, але не з ожирінням.

В інших дослідженнях хоча і були виявлені статистично значущі відмінності в концентраціях віт D між різними генотипами чотирьох поліморфізмів гена VDR, багатофакторний аналіз не виявив жодного зв'язку після коригування клінічних параметрів, які, як відомо, впливають на статус віт D. Окрім того, також не було виявлено зв'язку між ожирінням і поліморфізмами чотирьох генів VDR [104].

Однак нові дослідження показали асоціацію між ожирінням у дитячому віці не тільки з дефіцитом віт D, а й з поліморфізмами гена VDR, такими як одонуклеотидними поліморфізмами Taq I, Bsm I, Apa I, Fok I і Cdx 2 [105]. Автори вважають, що нижчі рівні віт D у сироватці крові та поліморфізм гена VDR пов'язані зі схильністю до ожиріння в дітей та його серйозними наслідками.

З метою оцінки зв'язку між поліморфізмом VDR і генетичною сприйнятливістю до компонентів метаболічного синдрому, ЦД2 і дефіциту віт D у населення Саудівської Аравії було проведено генотипування TaqI, BsmI, ApaI та FokI одонуклеотидних поліморфізмів гена VDR. Показано, що генотип CT та алель T BsmI були пов'язані з нижчими рівнями холестерину ліпопротеїдів високої щільності [OR=0,60 (0,37, 0,96), $p = 0,03$] та ожирінням [OR=1,4 (1,0, 1,90), $p = 0,04$] відповідно. Генотип CT і домінантна модель CT+TT BsmI асоціювалися з підвищеним ризиком ЦД [OR=1,7 (1,2, 2,4), $p = 0,007$] і [OR=1,5 (1,1, 2,2), $p = 0,01$] відповідно. Навпаки, генотипи CT і CT+CC FokI продемонстрували зв'язок зі зниженим ризиком ЦД [OR=0,70 (0,49, 0,99), $p = 0,05$] і [OR=0,67 (0,48, 0,94), $p = 0,02$] відповідно. Алель C FokI асоціювався з меншим ризиком розвитку ЦД2 [OR=0,73 (0,56, 0,95), $p = 0,02$]. Поширеність дефіциту віт D була нижчою в суб'єктів із генотипом AC ApaI [OR=0,34 (0,14, 0,80), $p = 0,01$]. Компоненти метаболічного синдрому, такі як ожиріння, низький рівень дисліпідемії і ЦД2, були пов'язані з геном VDR. FokI та BsmI мають захисну та полегшувальну дію на ризик ЦД2, тоді як генотип

АраI був пов'язаний зі зниженим дефіцитом віт D [106].

Наявність зв'язку ожиріння з дефіцитом віт D і поліморфізмом гена VDR може допомогти у вивченні значення VDR при підвищеному ризику розвитку ожиріння та сприяти визначенню нових терапевтичних стратегій для цього метаболічного стану.

Цікаво відзначити, що діти, які страждають на ожиріння, не показують такої самої ефективною відповіді на приймання добавок віт D у стандартних дозах порівняно з дітьми контрольних груп [107]. Запропоновано стратегії добавки препаратів віт D для дітей із надмірною МТ/ожирінням, однак їхня ефективність залишається суперечливою. Результати проведених 23 клінічних досліджень показали суперечливі дані щодо корекції/профілактики метаболічних або серцево-судинних наслідків дефіциту віт D у дітей із надмірною МТ/ожирінням. Добавки віт D дещо підвищували рівень 25(OH)D у дітей із надмірною МТ/ожирінням, однак вплив на метаболічні та серцево-судинні ускладнення залишався малоефективним [108].

Отже, на сьогодні відсутній консенсус щодо універсальних рекомендацій відносно дози для лікування гіповітамінозу D у пацієнтів з ожирінням. Деякі автори пропонують збільшити дозу, що використовується регулярно [109]. Враховуючи вплив віт D на ліпідний та вуглеводний обміни, розвиток ІР, імунологічні процеси, є доцільним приділяти увагу статусу віт D при обстеженні пацієнтів із надлишковою МТ/ожирінням і розробці практичних рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів із метою запобігання небажаним наслідкам дефіциту віт D.

Важливими є зміни способу життя в педіатричній популяції, а саме заохочування дитини до фізичних вправ, боротьба з малорухливим способом життя, скорочення та контроль часу, проведеного за комп'ютером, використання здорових харчових звичок, із метою зменшення поширеності надмірної МТ/ожиріння в дітей і підлітків, максимально уникати впливу супутніх захворювань, включаючи дефіцит віт D [109]. Орієнтація на спосіб життя за допомогою здорового харчування та фізичних вправ має бути першим варіантом лікування, який вплине як на дисметаболічний стан, пов'язаний з ожирінням, так і на дефіцит віт D.

Список використаної літератури

1. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):190-2. doi: 10.1136/archdischild-2014-307214.
2. Miller WL, Imel EA. Rickets, Vitamin D, and Ca/P metabolism. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):579-92. doi: 10.1159/000527011.
3. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: An updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 12;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
4. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350.
5. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Apr;30:170-84. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085.
6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. Carlberg C, Seuter S, Heikkinen S. The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):271-82. PMID: 22213316.
8. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
9. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
10. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):251-65. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
11. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
12. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
13. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*. 1972;69:1673-76. doi: 10.1073/pnas.69.7.1673
14. Latic N, Erben RG. Interaction of vitamin D with peptide hormones with emphasis on parathyroid hormone, FGF23, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nutrients*. 2022 Dec 6;14(23):5186. doi: 10.3390/nu14235186.
15. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):140-5. doi: 10.1038/ki.2010.17.
16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
17. Bienaimé F, Prié D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):30-41. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.031.
18. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2006 Oct;372(1-2):33-42. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.011.
19. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Oct;63(4):954-9. doi: 10.1210/jcem-63-4-954.
20. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct

Огляди

- measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):969-75. doi: 10.1210/jcem-61-5-969.
21. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):579-82. doi: 10.1016/0960-0760(95)00104-8.
 22. Cleve H, Constans J. The mutants of the vitamin-D-binding protein: more than 120 variants of the GC/DBP system. *Vox Sang.* 1988;54(4):215-25. doi: 10.1111/j.1423-0410.1988.tb03908.x.
 23. Lauridsen AL, Vestergaard P, Nexø E. Mean serum concentration of vitamin D-binding protein (Gc globulin) is related to the Gc phenotype in women. *Clin Chem.* 2001 Apr;47(4):753-6.
 24. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet.* 1993 Sep;92(2):183-8. doi: 10.1007/BF00219689.
 25. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, Nexø E. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2005 Jul;77(1):15-22. doi: 10.1007/s00223-004-0227-5.
 26. Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Cashman K, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. *PLoS One.* 2014 Jan 30;9(1):e87292. doi: 10.1371/journal.pone.0087292.
 27. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):371-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.2.371.
 28. Wjst M, Altmüller J, Braig C, Bahnweg M, André E. A genome-wide linkage scan for 25-OH-D(3) and 1,25-(OH)₂-D₃ serum levels in asthma families. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):799-802. doi: 10.1016/j.jsmb.2006.12.053.
 29. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Apr;63(4):458-64. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602959.
 30. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E436-46. doi: 10.1210/jc.2010-1886.
 31. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Jan;27(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.1141.
 32. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanakakantantou C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2018 Jan;7(1):R38-R46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
 33. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and beta cells in type 1 diabetes: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 20;23(22):14434. doi: 10.3390/ijms232214434.
 34. 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.
 35. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013 Jul 5;5(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502.
 36. Najjar L, Sutherland J, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D and type 1 diabetes risk: A systematic review and meta-analysis of genetic evidence. *Nutrients.* 2021 Nov 26;13(12):4260. doi: 10.3390/nu13124260.
 37. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021 Feb 25;18(2):e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536. Erratum in: *PLoS Med.* 2021 Apr 29;18(4):e1003624.
 38. Nascimento BF, Moreira CFF, da Fonseca ER, Fedeszen PMK, de Paula TP, de Sena ASS, et al. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Jul 18;35(8):973-88. doi: 10.1515/jpem-2022-0044.
 39. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):512-7. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
 40. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J.* 2005 Jul;19(9):1067-77. doi: 10.1096/fj.04-3284com.
 41. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2010 Aug;69(3):286-9. doi: 10.1017/S0029665110001722.
 42. Caprio S, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017 Mar;22(1):27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
 43. Giulietti A, Gysemans C, Staffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.* 2004 Mar;47(3):451-62. doi: 10.1007/s00125-004-1329-3.
 44. Gregori S, Giarratana N, Smirillo M, Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002 May;51(5):1367-74. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1367.
 45. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980 Aug 15;209(4458):823-5. doi: 10.1126/science.6250216.
 46. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11. doi: 10.1096/fj.02-0424fje.
 47. Zhang J, Li W, Liu J, Wu W, Ouyang H, Zhang Q, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 15;355(1):135-42. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.003.
 48. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI, Chiu KC, Lee KC, Chen MC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 May;52(5):575-80. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00985.x.
 49. Sahin OA, Goksen D, Ozpinar A, Serdar M, Onay H. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017 Apr;6(3):159-71. doi: 10.1530/EC-16-0110.
 50. Habibian N, Amoli MM, Abbasi F, Rabbani A, Alipour A, Sayarifard F, et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pharmacol Rep.* 2019 Apr;71(2):282-8. doi: 10.1016/j.pharep.2018.12.012.
 51. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu YH, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun.* 2018 Jan 17;9(1):260. doi: 10.1038/s41467-017-02662-2.
 52. Almeida JT, Rodrigues D, Guimarães J, Lemos MC. Vitamin D pathway genetic variation and type 1 diabetes: A Case-Control Association Study. *Genes (Basel).* 2020 Aug 5;11(8):897. doi: 10.3390/genes11080897.
 53. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
 54. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):51-4. doi: 10.1007/s001250051112.
 55. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care.* 2000 Oct;23(10):1516-26. doi: 10.2337/diacare.23.10.1516.
 56. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in

- new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Jul 1;166(7):601-7. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.164.
57. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhal-la AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;2018(3):111-7. English. doi: 10.5114/pedm.2018.80992.
 58. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH. Continuing rise of type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med.* 2018 Jun;35(6):737-44. doi: 10.1111/dme.13609.
 59. O'Dea MI, O'Connell SM, O'Grady MJ. Prevalence and characteristics of paediatric type 2 diabetes in the republic of Ireland. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1603-7. doi: 10.1111/dme.13425.
 60. Zhu H, Zhang X, Li MZ, Xie J, Yang XL. Prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes among overweight or obese children in Tianjin, China. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1457-65. doi: 10.1111/dme.12269.
 61. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005 May;22(5):517-35. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01550.x.
 62. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1681-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69703-1.
 63. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):99-106. doi: 10.1185/030079908x253429.
 64. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005 Jun;48(6):1038-50. doi: 10.1007/s00125-005-1764-9.
 65. Barendse E. Vitamin D role and use in prediabetes. *Endocr Pract.* 2010 May-Jun;16(3):476-85. doi: 10.4158/EP09195.RA.
 66. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003 May;57(4):258-61.
 67. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):121-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.115.
 68. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):320-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x.
 69. Hitman GA. Vitamin D, diabetic neuropathy and supplementation post-gestational diabetes. *Diabet Med.* 2012 Jan;29(1):1. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03524.x.
 70. Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle.* 2019 Feb 19;10(1):1579631. doi: 10.1080/2000625X.2019.1579631.
 71. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2019 Jan;36(1):44-51. doi: 10.1111/dme.13798.
 72. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2014 Dec;31(12):1657-64. doi: 10.1111/dme.12581.
 73. Jarvandi S, Joseph L, Gougeon R, Dasgupta K. Vitamin supplementation and blood pressure in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Oct;29(10):1253-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03627.x.
 74. Poolsup N, Suksomboon N, Plordplong N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Mar;33(3):290-9. doi: 10.1111/dme.12893.
 75. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1477-81. doi: 10.1111/dme.12273.
 76. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):e142-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.
 77. Tohidi M, Bozorgmanesh M, Mohebi R, Khalili D, Saadat N, Khorrami N, et al. Non-linear association between 25-hydroxyvitamin D and the incidence of type 2 diabetes: a community-based nested case-control study. *Diabet Med.* 2013 Aug;30(8):934-8. doi: 10.1111/dme.12180.
 78. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med.* 2010 Oct;27(10):1107-15. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03092.x.
 79. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
 80. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 12;18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
 81. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 10;24(4):3586. doi: 10.3390/ijms24043586.
 82. Rafiq S, Jeppesen P. Is hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2018;10:59. doi: 10.3390/nu10010059.
 83. Fu Z, Xu C, Shu Y, Xie Z, Lu C, Mo X. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutr.* 2020;23:1214-22. doi: 10.1017/S13689800190001137.
 84. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul;94(1):225-33. doi: 10.3945/ajcn.111.013516.
 85. Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:404-10. doi: 10.3109/09637486.2014.886186.
 86. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
 87. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar 28;31(3):247-60. doi: 10.1515/jpem-2017-0391.
 88. Rahman S, Islam MT, Alam DS. Obesity and overweight in Bangladeshi children and adolescents: a scoping review. *BMC Public Health.* 2014 Jan 22;14:70. doi: 10.1186/1471-2458-14-70.
 89. Wakayo T, Whiting SJ, Belachew T. Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2016 Apr 1;8(4):190. doi: 10.3390/nu8040190.
 90. Bellone S, Esposito S, Giglione E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2014 Sep;37(9):805-9. doi: 10.1007/s40618-014-0108-3.
 91. Rojas LZ, Quintero-Lesmes DC, Gamboa-Delgado EM, Guio E, Serrano NC. Prevalence of vitamin D status and its association with overweight or obesity in a population of Colombian children and adolescents. *J Nutr Sci.* 2020 Nov 26;9:e55. doi: 10.1017/jns.2020.47.
 92. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021 May-Jun;97(3):273-9. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
 93. Shulhai AM, Pavlyshyn H, Oleksandra S, Furdela V. The association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in Ukrainian adolescents with overweight and obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Jun;27(2):113-20. doi: 10.6065/apem.2142158.079.

Огляди

94. Большова ОВ, Малиновська ТМ, Спринчук НА, Каченюк ДА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;2(94):97-105 (Bolshova OV, Malinivska TM, Sprynchuk NA, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in obese children and adolescents with hypothalamic dysfunction. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023;2(94):97-105. Ukrainian). doi: 10.15574/PP.2023.94.97).
95. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
96. Yahyaoui S, Jmal L, Sammoud A, Abdenebi M, Jmal A, Boukthir S. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in Tunisian children with obesity. *Tunis Med*. 2019 Dec;97(12):1353-6. PMID: 32173804.
97. Huang K, Jiang YJ, Fu JF, Liang JF, Zhu H, Zhu ZW, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and glucose homeostasis in obese children and adolescents in zhejiang, China. *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1117-24. doi: 10.4158/EP15694.OR.
98. Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X. Relationship between HOMA-IR and serum vitamin D in Chinese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Jul 1;29(7):777-81. doi: 10.1515/jpem-2015-0422.
99. Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA, Theobald HE. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011 Feb 11;11:95. doi: 10.1186/1471-2458-11-95.
100. Barja-Fernández S, Aguilera CM, Martínez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem*. 2018 Feb;74(1):111-8. doi: 10.1007/s13105-017-0581-1.
101. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, Soriano-Guillén L. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan;28(1-2):105-10. doi: 10.1515/jpem-2014-0033.
102. Sha Y, Huang L, Wang R, Yu B, Yao Y, Yu Y, Zhao Y. Vitamin D status and distribution in Beijing school aged children in 2016-2018. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2022 Nov; 51(6):969-74. Chinese. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.06.018.
103. Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One*. 2017 Jun 15;12(6):e0178695. doi: 10.1371/journal.pone.0178695.
104. Gariballa S, Al-Blawi GSM, Yasin J. Frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms in a population with a very high prevalence of vitamin D deficiency, obesity, diabetes and hypertension. *Biomedicines*. 2023 Apr 18;11(4):1202. doi: 10.3390/biomedicines11041202.
105. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
106. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene*. 2014 Jun 1;542(2):129-33. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.044.
107. Aguirre Castaneda R, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):226-31. doi: 10.1159/000343446.
108. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, Pigazzi C, Alberti I, Treglia G, et al. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023 Jun;192:106793. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106793.
109. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012 Mar;19(3):316-28. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.

Список скорочень

ВД-ЗГ – вітамін D-зв'язуючий глобулін
ІР – інсулінорезистентність
ІМТ – індекс маси тіла
МТ – маса тіла
ПТТ – паратиреоїдний гормон
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
VDR – рецептор вітаміну D (Vitamin D receptor)

Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents

T.M. Malinivska, V.L. Orlenko, V.V. Popova, L.K. Sokolova, V.I. Kravchenko, Yu.V. Buldyhina

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The prevalence of vitamin D (vit D) deficiency among the children's population is increasing every year, in parallel with this, the incidence of various endocrine pathologies in children and adolescents is also increasing. And since the end of the 20th century, an active study of the extrasosseous functions of vit D began. Then it was discovered that vit D, namely its active form 1,25-dihydroxyvitamin, is more like a hormone than classical vitamins in terms of its effect on the body. Mediating its effect on cells through the vitamin D receptor (VDR), vit D affects not only calcium and phosphorus homeostasis, but also the balance of the immune system, the level of certain hormones (parathyroid hormone) and anti-inflammatory cytokines. Just as the endocrine system as a whole is connected and represents one mechanism, vit D deficiency can cause certain malfunctions in its links. More and more researches are emerging about the possible triggering effect of vit D deficiency on the development of type 1 diabetes (T1D) and other autoimmune diseases. Studies were conducted which demonstrated the protective effect of taking vit D drugs by pregnant women and babies up to a year on the possible development of T1D. There is a study where taking of vitamin D by patients with T1D and type 2 diabetes (T2D) improved glycemic index and reduced the likelihood of complications. There are also numerous data on the direct impact of reduced vit D levels on the development of obesity and increased insulin resistance in children and adolescents. At the same time, there are some studies and meta-analyses that did not find the above-mentioned role of vit D in the development of T1D, T2D and obesity among children and adolescents. In the future, more researches are needed to understand the role of vit D in the development of endocrine pathology in children and adolescents.

Keywords: children and adolescents, vitamin D, VDR gene polymorphism, vitamin D-binding protein, parathyroid hormone, diabetes mellitus, obesity, treatment.

Для цитування: Маліновська ТМ, Орленко ВЛ, Попова ВВ, Соколова ЛК, Кравченко ВІ, Булдігіна ЮВ. Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків. *Ендокринологія*. 2023;28(3):276-287. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276.

Адрес для листування: Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Орленко Валерія Леонідівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Попова Вікторія Василівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000000292192737; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Особистий внесок: Маліновська Т.М. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Орленко В.Л. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Попова В.В. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Кравченко В.І. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Булдігіна Ю.В. – написання, редагування статті; Соколова Л.К. – аналіз літератури та редагування тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 25.08.2023 р.; перероблена 01.09.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Malinovska TM, Orlenko VL, Popova VV, Sokolova LK, Kravchenko VI, Buldyhina YuV. Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents. *Endokrynologia*. 2023;28(3): 276-287 DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276.

Correspondence address: Orlenko Valeriia Leonidivna, orleva@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Malinovska Tetyana Mykolayivna, Cand. Sci (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Orlenko Valeriia Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Popova Victoria Vasyivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Prophylactic Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Buldyhina Yuliya Valeriivna, Cand. Sci (Medicine), Senior of Science Collaborator, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000000292192737; Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Personal contribution: Malinovska T.M. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Orlenko V.L. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Popova V.V. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Kravchenko V.I. – analysis of literary sources and text writing; Buldyhina Yu.V. – writing, and editing an article; Sokolova L.K. – analysis of literature sources and text editing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received August 25, 2023; revised September 01, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.