

УДК 616-092:616.391:577.161.2]-053.2
DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8800

©Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгай

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ВІТАМІН D-СТАТУС У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ДІТЕЙ

Вітамін D-статус у дітей найбільше пов'язаний із розладами фосфорно-кальцієвого обміну, метаболічними порушеннями при гіпоталамічному синдромі, ожирінні, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, органами репродуктивної системи. Вітамін D-ендокринна система впливає на концентрацію електролітів, клітинну проліферацію, стан імунної системи, пригнічення ангиогенезу, індукцію апоптозу. При зменшенні рівня вітаміну D у сироватці крові знижується рівень IgG й IgA, змінюється кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, знижуються кількісні показники рівнів місцевого імунітету. Імуномодуючі властивості вітаміну D проявляються в активації фагоцитозу й антигенної здатності макрофагів, інгібуванні продукції інтерлейкіну-2 активованими лімфоцитами, інгібуванні синтезу ДНК та проліферації активних Т- і В-лімфоцитів. Патогенез розвитку аутоімунних захворювань сполучної тканини, цукрового діабету 1 типу, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту пов'язують із вітаміном D. При зменшенні рівня вітаміну D у м'язовій тканині знижується концентрація кальцію в сироватці крові, що призводить до зменшення працездатності як посмугованих, так і гладких м'язових клітин. Кальцитриол зменшує констрикторні властивості судинних стінок, таким чином впливаючи на пом'якшення резистивних властивостей артерій. Взаємозв'язок вітаміну D із вуглеводним обміном полягає в тому, що в ядрах В-клітин панкреатичних островців наявний його рецепторний білок, який регулює рівень інсуліну. В дітей з метаболічними порушеннями доведено обернені кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну D та метаболічними факторами, зокрема резистентністю до інсуліну, індексом маси тіла, відношенням окружності талії і стегон, рівнем тригліцеридів і загального тестостерону та прямий кореляційний зв'язок із чутливістю до інсуліну. Порушення жирового обміну, особливо в дітей, є одним із факторів ризику дефіциту вітаміну D, причому об'єм жирової тканини визначальний у його метаболізмі, а також біологічній ролі. Кальцитриол впливає на запалення жирової тканини за рахунок зниження прозапальних цитокінів, які секретуються в жировій тканині.

Ключові слова: вітамін D; діти; кальцидіол; кальцитриол; метаболічний обмін; кальцій; фосфор; рахіт.

ВІТАМІН D-СТАТУС В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТЕЙ

Вітамін D-статус у дітей найбільше пов'язаний із розладами фосфорно-кальцієвого обміну, метаболічними порушеннями при гіпоталамічному синдромі, ожирінні, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, органами репродуктивної системи. Вітамін D-ендокринна система впливає на концентрацію електролітів, клітинну проліферацію, состояние імунної системи, подавлення ангиогенезу, індукцію апоптозу. При зменшенні рівня вітаміну D в сироватці крові знижується рівень IgG й IgA, змінюється кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, знижуються кількісні показники рівнів місцевого імунітету. Імуномодулюючі властивості вітаміну D проявляються в активації фагоцитозу й антигенної здатності макрофагів, інгібуванні продукції інтерлейкіну-2 активованими лімфоцитами, інгібуванні синтезу ДНК та проліферації активних Т- і В-лімфоцитів. Патогенез розвитку аутоімунних захворювань сполучної тканини, цукрового діабету 1 типу, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту пов'язують із вітаміном D. При зменшенні рівня вітаміну D у м'язовій тканині знижується концентрація кальцію в сироватці крові, що призводить до зменшення працездатності як исчерпаних, так і гладких м'язових клітин. Кальцитриол зменшує констрикторні властивості судинних стінок, таким чином впливаючи на пом'якшення резистивних властивостей артерій. Взаємозв'язок вітаміну D із вуглеводним обміном полягає в тому, що в ядрах В-клітин панкреатичних островців наявний його рецепторний білок, який регулює рівень інсуліну. У дітей з метаболічними порушеннями доведено обернені кореляційні зв'язки між рівнем вітаміну D та метаболічними факторами, в частині резистентністю до інсуліну, індексом маси тіла, відношенням окружності талії і стегон, рівнем тригліцеридів і загального тестостерону та прямою кореляційною зв'язком із чутливістю до інсуліну. Порушення жирового обміну, особливо у дітей, є одним із факторів ризику дефіциту вітаміну D, причому об'єм жирової тканини визначальний у його метаболізмі, а також біологічній ролі. Кальцитриол впливає на запалення жирової тканини за рахунок зниження прозапальних цитокінів, які секретуються в жировій тканині.

Ключевые слова: вітамін D; діти; кальцидіол; кальцитриол; метаболічний обмін; кальцій; фосфор; рахіт.

VITAMIN D STATUS IN THE PATHOGENESIS OF CHILD DISEASES DEVELOPMENT

The status of vitamin D in children is most associated with disorders of phosphorus and calcium metabolism, metabolic disorders in hypothalamic syndromes and obesity, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, organs of the reproductive system. The vitamin D endocrine system influence on the electrolytes concentration, cell proliferation, the state of the immune system, inhibition of angiogenesis, induction of apoptosis in cells. When decreasing the level of vitamin D in the serum, the level of IgG and IgA decreases, changes in the number of T-lymphocytes and their subpopulations occur, and quantitative indices of levels of local immunity are reduced. Immunomodulatory properties of vitamin D are manifested in the activation of phagocytosis and antigenic capacity of macrophages, inhibition of the production of interleukin-2 activated lymphocytes, inhibition of DNA synthesis and proliferation of active T- and B-lymphocytes. The pathogenesis of autoimmune diseases of connective tissue, type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis is associated with vitamin D. With a decrease in the level of vitamin D in the muscle tissue, there is a decrease in the concentration of calcium in the serum, which leads to a decrease in the efficiency of both strained and smooth muscle cells. Calcitriol reduces the constrictive properties of the vascular walls, thus affecting the softening of the resistive

properties of the arteries. The interconnection of vitamin D with the volatile metabolism lies in the fact that in the nuclei of B-cells of pancreatic islets its receptor protein is present, resulting in regulation of insulin levels. In children with metabolic disorders, the inverse relationship between vitamin D and metabolic factors, in particular insulin resistance, body mass index, waist circumference and thighs, triglycerides and total testosterone levels, and direct correlation with insulin sensitivity have been shown. Disturbance in fat metabolism, especially in children, is one of the risk factors for vitamin D deficiency, and the amount of fatty tissue is decisive in its metabolism and its biological role. Calcitriol affects inflammation of adipose tissue by reducing proinflammatory cytokines that are secreted in adipose tissue.

Key words: vitamin D; children; calcitriol; calcitriol; metabolic metabolism; calcium; phosphorus; rickets.

Вітамін D бере участь у дозріванні та диференціації тканин багатьох органів і систем [1, 2]. Функціональний і структурний стан клітин, які містять рецептори до вітаміну D (VDR), безпосередньо залежить від його впливу та визначається рівнем концентрації останнього у плазмі крові [3]. Вітамін D проявляє гормоноподібні впливи і виконує біологічні функції через ендокринний, паракринний та інтракринний механізми [4, 5].

Вітамін D – це група біологічно активних жиророзчинних сполук, які об'єднують понад 50 метаболітів, що утворюються під впливом ультрафіолетового опромінення в тканинах тварин і рослин із стеринів. В організм вітамін D надходить у вигляді двох сполук: ергокальциферолу та холекальциферолу. Ергокальциферол, або вітамін D₂, надходить в організм з продуктами харчування і всмоктується в тонкій кишці при наявності достатньої кількості жирів та транспортується лімфатичною системою кишки у складі хіломікронів. Всмоктання ергокальциферолу залежить від функціонального стану печінки та її екскреторної функції, яка пов'язана з жовчовиділенням [6].

Холекальциферол, або вітамін D₃, утворюється в дермі шкіри з 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетового випромінювання з довжиною променів 290–315 нм [7].

В організмі людини основна частка вітаміну D утворюється під впливом сонячного світла (холекальциферол), і лише до 30 % від його загальної кількості забезпечується надходженням з їжею (ергокальциферол) [7].

Обидві форми вітаміну D у результаті процесів гідроксилування спочатку в печінці, а потім у нирках набувають біологічної активності гормону. Найбільш активною формою, яка безпосередньо має вплив на клітинні рецептори вітаміну D, є кальцитріол (1,25(OH)₂D) [8].

Спочатку реакція гідроксилування відбувається в клітинах печінки, де з участю ферменту 25-гідроксилази (CYP3A4), а також CYP2C9 і CYP2D6 утворюється попередник гормональної форми вітаміну D 25(OH)D (25-гідроксивітамін D) – кальцидіол. Кальцидіол вважають основною формою вітаміну D, яка циркулює в крові й після утворення комплексу з вітамін D-зв'язувальним білком або альбуміном надходить у нирки для подальших перетворень. У клітинах проксимальних відділів ниркових каналців молекули кальцидіолу внаслідок реакції гідроксилування, що каталізується за допомогою мітохондріального ферменту сімейства цитохрому P450 1-альфа-гідроксилази (CYP27B1) і 24-гідроксилази (CYP27B1), утворюється активна гормональна форма вітаміну D – 1,25(OH)₂D (1,25-дигідроксивітамін D) – так званий D-гормон (кальцитріол) або альтернативний метаболіт – 24,25(OH)₂D (24,25-дигідроксивітамін D) [2, 4, 5]. Існує також аутокринний шлях перетворення 25(OH) D. Його відкриття пов'язане з виявленням рецепторів до

вітаміну D – VDR у різних органах і тканинах та 1-альфа-гідроксилазної активності в них (CYP27B1). VDR присутні в головному мозку, підшлунковій залозі, посмугованих та гладких м'язових клітинах, міокарді, ендотелії капілярів, головному мозку, імунокомпетентних клітинах. У перелічених тканинах внутрішньоклітинно 25-гідроксивітамін D перетворюється в 1,25(OH)₂D, який зв'язується з VDR і взаємодіє з різними факторами транскрипції та білками-переносниками, модулюючи експресію генів. Активація рецепторів здійснюється шляхом геномних і негеномних механізмів, причому останні забезпечуються впливом на сигнальні шляхи в клітинах [9–13].

Інтенсивність утворення гормонально активної форми вітаміну D перебуває в прямій залежності від утворювальних складових їх транспортних форм, що представлені альбуміном і вітамін D-зв'язувальним білком. Доведено, що у вільному стані знаходиться лише від 0,2 до 0,6 % різних форм вітаміну D-метаболітів. Частка метаболітів, зв'язаних з вітамін D-зв'язувальним білком, становить 80–90 %, зв'язаних з альбуміном – 10–20 %. Концентрація зазначених вище білків залежить від функції печінки, де і відбувається їх синтез, а тому захворювання печінки, ентеропатії, нефротичний синдром, які супроводжуються зниженням рівня транспортних білків, часто поєднуються з дефіцитом гормональних форм вітаміну D навіть при достатньому надходженні в організм його проформ [14].

Доведено, що вироблення в нирках активних гормональних форм вітаміну D регулюється різними факторами та має безпосередні взаємозв'язки з концентрацією в плазмі крові кальцію і фосфору. Рівень експресії CYP27B1 і синтез 1,25(OH)₂D нирками стимулюються паратиреоїдним гормоном та інсуліноподібними факторами росту-1. Окрім того, за принципом зворотного зв'язку кальцитріол регулює свою власну продукцію, а також секрецію паратиреоїдного гормону в парацитоподібних залозах. Недостатність або дефіцит вітаміну D зумовлює розвиток вторинного гіперпаратиреозу, що, у свою чергу, сприяє порушенню метаболізму [15].

Результати проведених досліджень показали, що серед дітей молодшого шкільного віку більше 2/3 мали нижчі від норми показники в сироватці крові кальцію, у 40 % дітей підвищеною була лужна фосфатаза [16], а кількісні показники рівня кальцидіолу в середньому становили 40 нмоль/л. Під час інших досліджень [17] встановлено, що серед дітей віком від 10 до 18 років, які проживали у великих містах, у 87 % визначалися низькі показники 25(OH)D, які відповідали вітамін D-дефіциту.

Регуляція фосфорного обміну полягає в тому, що кальцитріол впливає на екскрецію фосфатів нирками та їх рівень у сироватці крові. Він також сприяє збільшенню кишкової абсорбції фосфатів, внаслідок чого підвищується їх рівень у сироватці крові [18].

Окрім того, регулювальні функції всмоктування вітаміну D у слизовій оболонці кишки забезпечуються здатністю кальцитріолу стимулювати транскрипцію генів, які впливають на абсорбцію кальцію. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ підсилює експресію гена перехідного рецепторного потенційного катіонного каналу TRPV6 і гена кальцієзв'язувального білка кальбіндину. Продукти даних генів забезпечують абсорбцію іонів кальцію в клітинах слизової оболонки кишки.

При дефіциті вітаміну D зменшуються показники експресії вказаних генів і, відповідно, суттєво знижується ефективність кишкової абсорбції кальцію [19].

Окремою властивістю $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ є також його здатність підсилювати абсорбцію кальцію в кишці навіть без потенціювання транскрипції генів TRPV6 та кальбіндину [8, 9, 12, 13].

Геномний вплив вітаміну D щодо абсорбції кальцію здійснюється внаслідок його взаємодії з VDR, які розташовані в епітеліальних клітинах слизової оболонки кишки. Даний ефект має експериментальне підтвердження, яке доводить, що за умов відсутності VDR знижується всмоктування кальцію на 70 % і більше, а в сироватці крові зменшується рівень кальцію та збільшується рівень паратгормону [20].

Таким чином, у результаті недостатності вітаміну D порушується абсорбція кальцію в кишечнику, а також знижується реабсорбція кальцію і фосфору в ниркових канальцях, наслідком чого є гіпокальціємія. При цьому спостерігають зростання рівня паратгормону, направлене на нормалізацію рівня кальцію в крові шляхом збільшення активності остеобластів, вимивання з кісткової тканини кальцію та підвищеного виділення нирками фосфору. Внаслідок цього розвивається остеопороз, а в дітей – так званий вітамін D-дефіцитний рахіт [21].

Фактор росту фібробластів FGF23 також впливає на вітамін D-статус. Цей ефект здійснюється через його спроможність викликати зниження експресії CYP27B1 та підвищення експресії CYP27A1, внаслідок чого зменшується інтенсивність синтезу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ та збільшується катаболізм вітаміну D. З огляду на такі можливості фактора росту фібробластів FGF23, його можна віднести до тих компонентів, які регулюють надлишкову концентрацію вітаміну D у сироватці крові та запобігають розвитку надпорогової його кількості [22].

Враховуючи те, що інтенсивність синтезу гормональної форми вітаміну D і реалізація її ефектів залежать від широкого ряду факторів, до яких належать транспортні білки, ферменти (25-гідроксилаза, 24-гідроксилаза, 1-альфа-гідроксилаза), рецептор вітаміну D, FGF23, деякі гормони, порушення останніх можуть призвести до проявів дефіциту вітаміну D навіть при достатньому його надходженні в організм [6, 9, 10, 12].

Тому розгляд патогенетичних механізмів повинен бути комплексним та включати як оцінку вітамін D-статусу, так і визначення ролі факторів, які впливають на метаболізм та механізми реалізації ефектів вітаміну D.

Функції вітаміну D-ендокринної системи не тільки пов'язані з регуляцією кальцій-фосфорного обміну, але і впливають на регуляцію концентрації електролітів, клітинну проліферацію, ангіогенез, стимуляцію синтезу інсуліну, пригнічення секреції реніну та підвищення синтезу кателіцидину в макрофагах [2, 3, 6, 8, 10, 11, 21]. Кальцитріол пригнічує експресію генів реніну, а мутація

гена VDR призводить до посиленого вироблення реніну, гіпертрофії серця та підвищення кров'яного тиску [23].

Роль вітаміну D у забезпеченні фізіологічних процесів організму пов'язана з багатьма органами і системами. Зокрема, при зниженні рівня вітаміну D у сироватці крові зменшується рівень IgG й IgA, змінюється кількість T-лімфоцитів та їх субпопуляцій, знижуються кількісні показники рівнів місцевого імунітету. Наявність гідроксилазної активності в багатьох імунокомпетентних клітинах підтверджує можливість синтезу активної форми вітаміну D даними клітинами. У зв'язку з цим, імуномодулюючі властивості вітаміну D проявляються в активації фагоцитозу й антигенної здатності макрофагів, інгібуванні продукування інтерлейкіну-2 активованими лімфоцитами, інгібуванні синтезу ДНК та проліферації активних T- і B-лімфоцитів. Важливо відмітити також і вплив вітаміну D на проліферацію, диференціацію та функціональну активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду, які перебувають у стадії дозрівання [24]. За результатами останнього, дослідники пов'язують вітамін D із патогенезом розвитку аутоімунних захворювань сполучної тканини, цукрового діабету 1 типу, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту [25].

Однією з важливих функцій $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ є його здатність зменшувати в головному мозку рівень іонізованого кальцію шляхом утворення кальцієзв'язувальних білків і тим самим забезпечувати нейропротекторну дію [23].

Важливі зміни настають при зменшенні рівня вітаміну D у м'язовій тканині. Зокрема, зниження концентрації кальцію в сироватці крові призводить до зменшення працездатності як поспругованих, так і гладких м'язових клітин, що формує зрушення скоротливої здатності серця та сприяє розвитку підвищеного артеріального тиску. Також доведено, що кальцитріол зменшує констрикторні властивості судинних стінок, таким чином впливаючи на пом'якшення резистивних властивостей артерій [26].

За даними фахівців Європейського управління безпечного харчування, вітамін D ефективно контролює підтримання нормальної м'язової маси. Іони кальцію забезпечують проникність клітинних мембран, скорочення міоцитів, а D-гормон через регуляцію метаболізму кальцію контролює акт скорочення і розслаблення м'язів. Поспруговані міоцити експресують рецептори D-гормону, а тому послаблення м'язової сили характеризується як зменшення щільності цих рецепторів або їх афінності, так і зниженням концентрації D-гормону в крові [27].

Встановлено також взаємозв'язки зниженого рівня вітаміну D з порушенням ліпідного та вуглеводного обміну в дітей підліткового віку. Взаємозв'язок із вуглеводним обміном вітаміну D полягає в тому, що в ядрах B-клітин панкреатичних острівців наявний його рецепторний білок. В окремих дослідженнях показано наявні взаємозв'язки між рівнем кальцидіолу та чутливістю до інсуліну, а також із функцією клітин, які продукують інсулін [28].

У дітей з метаболічними порушеннями доведено наявність обернених кореляційних зв'язків між рівнем вітаміну D та метаболічними факторами, зокрема резистентністю до інсуліну, індексом маси тіла, відношенням окружності талії і стегон, рівнем тригліцеридів і загального тестостерону, та прямого кореляційного зв'язку з чутливістю до інсуліну [28, 29].

Порушення жирового обміну, особливо в дітей, є одним із факторів ризику дефіциту вітаміну D, причому

об'єм жирової тканини визначальний у його метаболізмі, а також біологічній ролі. Численними клінічними дослідженнями доведено, що для осіб, які страждають від ожиріння, забезпеченість вітаміном D повинна бути у 2–3 рази більшою, ніж у людей з нормальною масою тіла. Між ожирінням та дефіцитом вітаміну D існує патогенетичний зв'язок, оскільки вітамін D є жиророзчинною речовиною, розподіляється в об'ємі жирової тканини, що призводить до зниження його концентрації в плазмі крові. Також звертається увага і на те, що при збільшенні кількості жирової тканини виникає обмеження біодоступності вітаміну D, яке пов'язане із захопленням його адипоцитами та депонуванням у жировій тканині. На сьогодні доведено, що жирова тканина може бути безпосереднім об'єктом фізіологічних дій вітаміну D через механізми експресії білка, окиснювального стресу, запалення і клітинного метаболізму. Кальцитріол впливає на запалення жирової тканини за рахунок зниження прозапальних цитокінів, які секретуються в жировій тканині. Підтверджено також, що вітамін D впливає на жирову масу, перешкоджаючи адипогенетичним транскрипційним факторам і накопиченню ліпідів протягом диференціації адипоцитів, що може призвести до порушення нормального метаболічного функціонування жирової тканини [29].

У численних клінічних дослідженнях низька забезпеченість вітаміном D була асоційована з ліпідним профілем. Так, іспанські дослідники вказують на взаємозв'язки низького рівня 25(OH)D у сироватці з високим рівнем тригліцеридів ($r=-0,857$, $p=0,01$), причому ефект залишався статистично достовірним після поправок на вік, стать, індекс маси тіла та фізичну активність [30, 31].

Раңдомізованими клінічними дослідженнями доведено, що 11-альфа-гідроксилазу і рецептори VDR вітаміну D виявлено в репродуктивній тканині, включаючи яєчники, матку, плаценту, сім'яники, гіпофіз, що впливає на стан оваріально-менструальної функції жінок, а також на наслідок вагітності [23].

Враховуючи те, що основна частина вітаміну D утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетових променів, то загальна кількість вітаміну D безпосередньо залежить від географічної широти, сезону року, тривалості перебування на сонці. У зв'язку з цим, вищі показники насиченості вітаміном D виявляють у жителів південних країн, найбільших значень вони досягають у літні місяці й денний час доби [31].

Для оцінки насиченості організму вітаміном D найбільш клінічно значимим є визначення лабораторними методами сироваткового прогормону 25(OH)D. Серед усіх метаболітів саме кальцидіол найбільше корелює з рівнем кальцію в сироватці крові та інтенсивністю секреції паратиреоїдного гормону. Також важливо відмітити і те, що період напіврозпаду кальцидіолу визначається в межах 15 діб, що дає можливість найдостовірніше оцінити вітамін D-статус. Незважаючи на те, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ вважають біологічно активною формою вітаміну D і за його рівнем можна оцінити вітамін D-статус, період його напіввиведення дуже короткий і становить усього до чотирьох годин. Також є і побічні фактори, які можуть впливати на рівень кальцитріолу в сироватці крові, зокрема зниження рівня вітаміну D, зростання паратиреоїдного гормону призводять до активації 1-альфа-гідроксилази, і, як результат, рівень кальцитріолу може бути в межах норми або навіть

підвищеним. У зв'язку з цим, єдиним маркером рівня вітаміну D у сироватці крові можна вважати кальцидіол (25(OH)D) [8, 21, 32].

На даний час немає єдиної думки щодо оптимальної концентрації кальцидіолу в сироватці крові. Міжнародне ендокринологічне товариство, Федеральна комісія з харчування Швейцарії, Іспанське товариство дослідження кісток і мінерального обміну, ендокринологічне товариство США підтримують точку зору щодо достатності рівня вітаміну D не менше 30 нг/мл (75 нмоль/л). Серед науковців та практиків України більшість дотримується критеріїв норми 25(OH)D у межах 75–150 нмоль/л, недостатність спостерігають при концентрації кальцидіолу в сироватці крові від 50 до 75 нмоль/л (20–30 нг/мл), дефіцит – при рівні кальцидіолу в сироватці крові, нижчому 20 нг/мл (менше ніж 50 нмоль/л). Проте є й інша точка зору, згідно з якою представники Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу і Національне товариство Великої Британії з лікування остеопорозу вважають, що достатньою є забезпеченість вітаміном D у межах від 20 до 30 нг/мл [8–10, 21, 32].

Незважаючи на різні підходи до достатнього рівня 25(OH)D у сироватці крові, необхідно вказати, що нормалізується рівень паратгормону лише при вмісті кальцидіолу в сироватці крові, вищому 30 нг/мл, тобто рівень вітаміну D повинен бути таким, при якому блокується надлишковий синтез паратгормону [9, 21].

Важливо також зауважити, що для показників норми в дітей значення мають вікові, статеві, антропометричні та інші характеристики.

Численні популяційні дослідження свідчать про високу поширеність низького статусу вітаміну D серед дитячого населення. Зокрема, серед дітей, які проживають у США, рівень 25(OH)D перебуває в межах 15–29 нг/мл у 61 % дітей. У Бразилії навіть при високому рівні інсоляції [31] дефіцит вітаміну D у дітей до 10-літнього віку виявляли в 14 % випадків, а в дітей підліткового віку – у 24 % випадків [31].

Під час досліджень дітей віком від 12 до 17 років Європейського континенту встановлено середнє значення забезпеченості вітаміном D на рівні 22,8 нг/мл [32]. Існуючі вітчизняні дослідження показали, що в дітей сільської місцевості рівень вітаміну D вищий порівняно з дітьми, які проживають у містах. За результатами досліджень, які проводили в м. Києві О. В. Тяжка та ін. (2012), серед обстежених 92 дітей віком від 10 до 18 років дефіцит вітаміну D виявлено в 87 %, недостатність – у 10 %, і лише в 3 % рівень даного вітаміну відповідав межах нормальних величин. Окрім того, в дітей підліткового віку дефіцит вітаміну D достовірно асоційований з надлишковою масою тіла, підвищеним індексом маси тіла, дефіцитом мікроелементів, швидкою втомлюваністю, захворюваннями зубів і бактеріальною флорою [33].

На сьогодні у світі існують різні методи корекції гіповітамінозу D. На основі раңдомізованих досліджень група вчених з різних країн Європи розробила практичні рекомендації щодо надходження вітаміну D і лікування його дефіциту в Центральній Європі – рекомендаційні потреби вітаміну D серед населення в цілому та серед груп ризику [32]. Серед медикаментозних середників найбільш оптимальним вважають застосування масляного розчину вітаміну D₃ (тобто холекальциферолу) ($P=0,001$).

Особливо наголошується на призначенні масляних розчинів холекальциферолу дітям [21, 32].

Так, для дітей віком до 1 року з дефіцитом вітаміну D експерти ендокринологічного товариства США рекомендують вітамін D₃ у дозі 2000 МО/добу щоденно або 50 000 МО 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів для досягнення рівня кальцидіолу в сироватці крові понад 30 нг/мл наступною підтримувальною терапією в дозі 400–1000 МО/добу [12, 21]. Дітям, старшим одного року до 18 років, з дефіцитом вітаміну D рекомендують призначати по 2000 МО вітаміну D₃ на добу або 50 000 МО 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів. При досягненні позитивного результату, про який свідчить рівень у сироватці крові 25(ОН)D більше 30 нг/мл, призначають підтримувальну терапію в дозі від 400 до 1000 МО/добу [12].

Згідно з європейськими рекомендаціями щодо лікування та профілактики дефіциту вітаміну D, при концентрації кальцидіолу в сироватці крові менше 20 нг/мл рекомендують тривалість лікування від 1 до 3 місяців для новонароджених (до 1 місяця) в дозі 1000 МО/добу, для дітей віком від 1 до 12 місяців – 1000–3000 МО/добу (залежно від маси тіла), для дітей віком від 1 до 18 років – 3000–5000 МО/добу (залежно від маси тіла) [32].

Ознаками позитивного лікувального ефекту є нормалізація в сироватці крові рівня 25(ОН)D, зниження лужної фосфатази, нормалізація рівня кальцію та фосфору, а також зменшення вегетативних порушень, покращення самопочуття, підвищення м'язового тону, нормалізація сну [12, 21, 32, 34, 35].

Профілактика дефіциту або недостатності вітаміну D залежить від віку, індексу маси тіла та інших факторів

ризиків. Згідно з європейськими рекомендаціями для жителів Центральної Європи, для недоношених дітей рекомендують проводити додавання препаратів вітаміну D у дозі 400–800 МО/добу до досягнення скорегованого гестаційного віку (40 тижнів), після цього дотримуються рекомендацій, як для доношених дітей [32, 36].

Дітям з ожирінням та підліткам (індекс маси тіла >90-процентилі для віку і статі) проводять профілактику гіповітамінозу відповідно до зазначених вище рекомендацій, доцільним вважають додавання препаратів вітаміну D у дозі 1200–2000 МО/добу (залежно від ступеня ожиріння) в період з вересня до квітня [21, 32].

Доношеним дітям з метою специфічної профілактики гіповітамінозу D призначають препарати вітаміну D у дозі 500 МО/добу протягом 2 років, а на третьому році життя – в зимовий період. Ця доза повністю покриває добову потребу дитини і застосовується у всіх країнах [21, 32].

ВИСНОВКИ. Вітамін D відіграє важливу роль у забезпеченні основних функцій життєдіяльності організму. Недостатність вітаміну D має важливе значення в патогенезі не тільки хвороб кісткової системи, але і багатьох інших хронічних захворювань. У дітей в більшості випадків недостатність та дефіцит вітаміну D лежать в основі метаболічних порушень при гіпоталамічному синдромі, ожирінні, порушенні ліпідного і вуглеводного обміну та є основним фактором розвитку вітаміну D-дефіцитного рахіту.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження вітаміну D-статусу в дітей є актуальними щодо визначення його взаємозв'язку зі станом вегетативного гомеостазу та порушеннями метаболічного обміну в дітей підліткового віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лукьянова Е. М. Витамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных женщин / Л. И. Лукьянова, Ю. Г. Антипкин, Л. И. Омельченко, Л. И. Апуховская. – К. : Эксперт, 2005. – 230 с.
2. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy / M. F. Holick, E. S. Siris, N. Binkley [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 3215–3224.
3. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V. V. Povoroznyk, N. I. Balatska, V. Y. Muts [et al.] // Standardy medychny. Pediatrya. – 2012. – Vol. 5 (9). – P. 584–589.
4. Holick M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87. – P. 1080–1086.
5. Green-Finestone L. S. 25-hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates / L. S. Green-Finestone, C. Berger // Osteoporos Int. – 2011. – Vol. 22. – P. 1389–1399.
6. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, В. Я. Муц, О. А. Вдовіна // Біль. Суглоби. Хребет. – 2011. – № 4. – С. 5–13.
7. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D / G. Jones // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2012. – Vol. 72, Suppl. 243. – P. 7–13.
8. Holick M. F. The D-lightful vitamin D for child health / M. F. Holick // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2012. – Vol. 36, Suppl.1. – P. 9–19.
9. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Біль. Суглоби. Хребет. – 2012. – № 4. – С. 5–11.
10. Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку / Н. І. Балацька // Вісн. наук. дослідж. – 2013. – № 1. – С. 37–40.
11. Поворознюк В. В. Статус вітаміну D у населення Буковини і Прикарпаття залежно від місця проживання над рівнем моря / В. В. Поворознюк, І. В. Паньків // Біль. Суглоби. Хребет. – 2016. – № 2. – С. 7–10.
12. Holick M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357 (3). – P. 266–281.
13. Holick M. F. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, Bischoff-Ferrari // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 911–1923.
14. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P. R. Costa, A. M. Assis [et al.] // Obesity Reviews. – 2015. – Vol. 16, No. 4. – P. 341–349.
15. Adams J. S. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase / J. S. Adams, M. Hewison // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2012. – Vol. 523, No. 1. – P. 95–102.
16. Тяжка О. В. Застосування вітаміну D у комплексній терапії дітей з алергічними захворюваннями та його кількісна динаміка у крові в різні періоди хвороби / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 8. – С. 62–65.

17. Вітамін D статус у дітей 10–18 років, які є мешканцями м. Києва / О. В. Тяжка, Т. В. Починок, Н. І. Балацька, Г. І. Гіленко // *Международ. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2012. – № 2. – С. 85–87.

18. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system / I. Schuster // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – Vol. 1814. – P. 186–199.

19. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions / G. E. Walker, R. Ricotti, M. Roccio [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol 3, No. 9 (1). – P. 83–85.

20. Association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies / G. Qin, Z. Dong, P. Zeng [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2013. – Vol. 40, No. 1. – P. 497–506.

21. Майданник В. Г. Современные подходы к профилактике и лечению витамин-D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины / В. Г. Майданник, С. М. Демчук // *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2015. – № 1. – С. 133–143.

22. Забезпеченість вітаміном D₃ дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини підліткового віку / Т. В. Починок, О. В. Тяжка, М. М. Васюкова [та ін.] // *Международ. жур. педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2015. – № 2. – С. 13–17.

23. Мальцев С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // *Практ. медицина*. – 2014. – № 9. – С. 12–18.

24. Мальцев С. В. Витамин D и иммунитет / С. В. Мальцев, Н. В. Рылова // *Практ. медицина*. – 2015. – № 1. – С. 114–120.

25. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes / M. Janner, P. Ballinari, P. E. Mullis, Ch. E. Fluck // *Swiss Med. Wkly*. – 2010. – Vol. 140. – P. 1309.

26. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? / I. Mheid, R. S. Patel, V. Tangpricha, A. A. Quyyumi // *European Heart Journal*. – 2013. – No. 34 (48). – P. 3691–3698.

27. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин D-дефицитного рахита у детей / В. Г. Майданник. – К., 2014. – 58 с.

28. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики / И. Г. Морено, Е. В. Неудачин, Е. Н. Гурьева [и др.] // *Педиатрия*. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 116–119.

29. Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries / N. Gupta, P. Shah, S. Nayyar, A. Misra // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2013. – Vol. 80, Suppl. 1. – P. 28–37.

30. Associations between vitamin D status in infants and blood lipids, body mass index and waist circumference / K. Arnberg, M. Ostergard, A. L. Madsen [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2011. – Vol. 100, No. 9. – P. 1244–1248.

31. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children / K. Rajakumar, J. de las Heras, T. C. Chen // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – P. 1560–1567.

32. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 319–327.

33. Починок Т. В. Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань / Т. В. Починок // *Здоровье ребенка*. – 2016. – № 2. – С. 41–46.

34. Токарчук Н. І. Аналіз зв'язку між одностороннім поліморфізмом Bsm1 гена VDR та статусом вітаміну D у дітей, хворих на рахіт / Н. І. Токарчук, М. М. Пугач // *Современная педиатрия*. – 2015. – № 1. – С. 40–42.

35. Макєєва Н. І. Клінічне значення рівнів вітаміну D у крові дітей із цукровим діабетом I типу / Н. І. Макєєва, В. М. Цимбал // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2015. – № 1. – С. 45–47.

36. Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей : наказ МОЗ України від 10.01.2005 р. № 9.

REFERENCES

1. Lukyanova L., Antipkin L., Omelchenko L., & Apuhovskaya, L. (2005). *Vitamin D i ego rol v obespechenii zdorovya detey i beremennykh zhenshchin [Vitamin D and its role in the health of children and pregnant women]*. Kiev: Aurora-print [in Russian].

2. Holick, M.F., Siris, E.S., & Binkley, N. (2005). Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 3215-3224. PMID:15797954 DOI:10.1210/jc.2004-2364

3. Povoroznyuk, V.V., Balatska, N.I., Muts, V.Y., Klymovytsky, F.V., & Synenky O.V. (2012). Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population. In: *Vitamin D – minimum, maximum, optimum, Standardy madyczne, Peditria. Warsaw*, 5 (9), 584-589.

4. Holick, M.F. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87, 1080-1086. PMID:18400738

5. Greene-Finestone, L.S., & Berger, C. (2011). 25-hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos. Int.* 22 (5), 1389-1399. DOI: 10.1007/s00198-010-1362-7.

6. Povorozniuk, V.V., Balatska, N.I., Muts, V.Ya., & Vdovina, O.A. (2011). Defitsyt ta nedostatnist vitaminu D u zhyteliv Ukrainy

[Deficiency and insufficiency of vitamin D among Ukrainian population]. *Bil, suhloby, khrebet – Pain, Joints, Spine*, 4, 5-13 [in Ukrainian].

7. Jones, G. (2012). Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72 (243), 7-13. DOI:10.3109/00365513.2012.681892.

8. Holick M.F. (2012). The D-lightful vitamin D for child health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36, 9-19. PMID:22179524. DOI:10.1177/0148607111430189

9. Povorozniuk, V.V., & Balatska, N.I. (2012). Defitsyt vitaminu D u naselelnia Ukrainy ta faktory ryzyku yoho rozvytku [Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and the risk factors for its development]. *Bil, suhloby, khrebet – Pain, Joints, Spine*, 4 (8), 5-11 [In Ukrainian].

10. Balatska, N.I. (2013). Defitsyt vitaminu D u naselelnia Ukrainy ta chynnyky ryzyku yoho rozvytku [Deficiency of vitamin D among Ukrainian population and risk-factors of development]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Journal of Scientific Researches*, 1, 37-40 [in Ukrainian].

11. Povorozniuk, V.V., & Pankiv, I.V. (2016). Status vitaminu D u naselelnia Bukovyny i Prykarpattia zalezno vid mistsia prozhyvannia nad rivnem moria [Vitamin D deficiency and insufficiency in population of Bukovyna and Subcarpathia depending

- on the place of residence above the sea level]. *Bil, suhloby, khrebet – Pain, Joints, Spine*, 4 (76), 22-25 [in Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793
12. Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357 (3), 266-281.
13. Holick, M.F. (2011). Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911-1923. doi: 10.1210/jc.2011-0385
14. Pereira-Santos, M., Costa, P.R., Assis, A.M., Santos, C.A., & Santos, D.B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16 (4), 341-349. PMID:25688659. DOI:10.1111/obr.12239
15. Adams, J.S. (2012). Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523 (1), 95-102.
16. Tiazhka, O.V., & Selska, Z.V. (2013). Zastosuvannya vitaminu D u kompleksnii terapii ditei z alerhichnymy zakhvoriuvanniamy ta yoho kilkisna dynamika u krovi v rizni periody khvoroby [Characteristic of the clinical course of allergic diseases in children with vitamin D administrating in complex therapy]. *Zdorovyie rebenka – Child's Health*, 8 (51), 62-65 [in Ukrainian].
17. Tiazhka, O.V., & Pochynok, T.V. (2012). Vitamin D status u ditei 10-18 rokov, yaki ye meshkantsiamy m. Kyieva [Vitamin D status in children 10-18 years who lives in Kyiv]. *Mezhdunar. zhurn. pediatrii, akusherstva i ginekologii – International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 85-87 [in Ukrainian].
18. Schuster, I. (2011). Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim. Biophys. Acta*. 1814 (1), 186-199. doi:10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
19. Walker, G.E., Ricotti, R., Rocco, M., Moia, S., Bellone, S., Prodham, F., & Bona, G. (2014). Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*, 9 (1), 83-85.
20. Qin, G., Dong, Z., Zeng, P., Liu, M., & Liao, X. (2013). Association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Molecular Biology Reports*, 40 (1), 497-506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x
21. Maydannik, V.G., & Demchuk, S.M. (2015). Sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniyu vitamin-D-defitsitnogo rahita s pozitsii dokazatelnoy meditsiny [Modern approaches to the prevention and treatment of vitamin-D-deficiency rickets from the perspective of evidence-based medicine]. *Mizhnar. zhurn. pediatrii, akusherstva ta hinekologii – International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 8 (1), 133-143 [in Russian].
22. Pochynok, T.V., Tiazhka, O.V., Vasiukova, M.M., Antoshkina, A.M., Horobets N.I., & Zhuravel O.V. (2015). Zabezpechenist vitaminom D3 ditei z nedyferentsiiovanoiu dysplazieiu spoluchnoi tkanyny pidlitkovoho viku [Provision of vitamin D3 in children of juvenile age with undifferentiated connective tissue dysplasia connective adolescence]. *Mezhdunar. zhurn. pediatrii, akusherstva i ginekologii – International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2 (7), 13-17 [in Ukrainian].
23. Maltsev, S.V., & Mansurova, G.Sh. (2014). Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsiy [Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 9 (14), 12-18 [in Russian].
24. Maltsev, S.V., & Rylova, N.V. (2015). Vitamin D i imunitet [Vitamin D and immunity]. *Prakt. meditsina – Practical Medicine*, 1 (15), 114-120 [in Russian].
25. Janner, M., Ballinari, P., Mullis, P.E., & Fluck, Ch.E. (2010). High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med. Wkly.*, 140, 13091.
26. Al Mheid, I., Patel, R.S., Tangpricha, V., & Quyyumi, A.A. (2013). Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal*, 34 (48), 3691-3698. doi: 10.1093/eurheartj/eh166. PMID:23751422.
27. Maydannik, V.G. (2014). *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vitamin D-defitsitnogo rahita u detey [Clinical recommendations for treatment and prevention of vitamin-D-deficient rickets in children]*. Kiev [in Russian].
28. Moreno, I.G., Neudakhin, E.V., & Guryeva, E.N. (2010). Metabolicheskiy sindrom u detey i podrostkov: voprosy patogeneza i diagnostiki [Metabolic syndrome in children and adolescence]. *Pedaitria – Pediatrics*, 89 (4), 116-119 [in Russian].
29. Gupta, N., Shah, P., Nayyar, S., & Misra, A. (2013). Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Indian Journal of Pediatrics*, 80 (1), 28-37. PMID:23334584 DOI:10.1007/s12098-012-0923-5
30. Arnberg, K., Ostergard, M., Madsen, A.L. (2011). Associations between vitamin D status in infants and blood lipids, body mass index and waist circumference. *Acta Paediatrica*, 100 (9), 1244-1248. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02273.x.
31. Rajakumar, K., de las Heras, J., Chen, T.C., Lee, S., Holick, M.F., & Arslanian, S.A. (2011). Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96 (5), 1560-1567. PMID: 21367931
32. Pludovski, P., Karczarewicz, E., & Bayer, M. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 64 (4), 319-327.
33. Pochynok, T.V. (2016). Korektsiia defitsytu vitaminu D i yoho vplyv na imunolohichni ta metabolichni porushennia u ditei rannoho viku, yaki strazhdaiut vid chastykh respiratornykh zakhvoriuvan [Correction of vitamin D deficiency and its effects on immunologic and metabolic disorders in young children who often suffer from respiratory diseases]. *Zdorovyie rebenka – Clinical Pediatrics*, 2 (70), 41-46 [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0551.2.70.2016.73806
34. Tokarchuk, N.I., & Puhach, M.M. (2015). Analiz zviazku mizh odnonukleotydnyim polimorfizmom Bsmi hena VDR ta statusom vitaminu D u ditei, khvorykh na rakhit [Analysis of the single nucleotide BSMI VDR gene polymorphism and vitamin D status interaction in children with rickets]. *Sovremennaya pediatrya – Modern Pediatrics*, 1 (65), 40-42 [in Ukrainian]. doi 10.15574/SP.2015.65.40
35. Makieieva, N.I. (2015). Klinichne znachennia rivniv vitaminu D u krovi ditei iz tsukrovym diabetom I typu [Clinical significance of vitamin D in blood for children with diabetes type 1]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 45-47 [in Ukrainian].
36. Treatment and prevention rickets in children: practice guidelines №9. Available from: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050110_9.html. Accessed: Jan 10, 2005.

Отримано 17.01.18