

## ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)\*

Урбанович А. М.<sup>1</sup>, Плахетко С. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна;

<sup>2</sup> КНП «ТМО «СМОЛ», м. Львів, Україна  
[s.plakhetko@gmail.com](mailto:s.plakhetko@gmail.com)

Вітамін D є секостероїдним гормоном [1]. Його основна роль — регуляція метаболізму кісток, підтримка гомеостазу кальцію та фосфору. Впродовж останніх десятиліть вивчається роль вітаміну D у аутоімунних, метаболічних серцево-судинних та онкологічних захворюваннях. Дослідження демонструють наявність зв'язку між низьким вмістом вітаміну D і аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), такими як тиреоїдит Хашимото та хвороба Грейвса, а також є повідомлення про порушення обміну вітаміну D при раку ЩЗ [2]. Із моменту відкриття вітаміну D зростає кількість доказів, які підтверджують його більш широкі дії, включаючи регуляцію проліферації та диференціації клітин [3]. Моніторинг рівня вітаміну D є важливим при порушенні вуглеводного обміну. Адже корекція рівня вітаміну D поліпшує стан пацієнтів із такими ускладненнями, як діабетична ретинопатія, нейро- та нефропатія [4].

Вітамін D<sub>3</sub> є прогормоном, який в основному (95%) утворюється з 7-дегідрохолестерину при ультрафіолетовому опроміненні шкіри. Вітамін D рідко зустрічається в продуктах харчування як вітамін D<sub>3</sub> (з тваринних джерел) або вітамін D<sub>2</sub> (з рослинних джерел), і тому його не можна отримати просто як поживну речовину [5]. 1,25(OH)2D виробляється в нирках з 25-гідроксивітаміну D [25(OH)D] під впливом 1 $\alpha$ -гідроксилази (CYP27B1) під контролем паратиреоїдного гормону (ПТГ) і фактора росту фібробластів 23 (FGF23) [6]. CYP27B1 також експресується в кількох екстрауренальних тканинах, де відповідає за місцеве виробництво 1,25(OH)2D, що забезпечує паракринну та аутокринну дію [7]. Позанирковий CYP27B1 не регулюється системними гормонами, тому локальна продукція 1,25(OH)2D залежить від наявності субстрату 25(OH)D. З цієї причини жодні системні механізми зворотного зв'язку не можуть компенсувати навіть помірну нестачу 25(OH)D з точки

\* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукової тематики.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 11.12.2023.

зору екстраклетних ефектів. Оскільки VDR експресується майже всюди, а 1,25(OH)2D локально виробляється в кількох органах, плейотропні ефекти можна віднести до 1,25(OH)2D [8].

### Вітамін D та захворювання цитоподібної залози

Аутоімунні захворювання ЩЗ є відносно поширеними аутоімунними розладами, які вражають більше 5% загальної популяції [9]. Хвороба Грейвса (ХГ) і тиреоїдит Хашимото (ТХ) є поширеними аутоімунними захворюваннями ЩЗ, що викликають гіпертиреоз і гіпотиреоз відповідно. Вчені Milo et al. припускають, що ХГ та ТХ мають однакове фундаментальне походження, а саме генетичний фактор варіант HLA-DR3 людського лейкоцитарного антигену (HLA); зокрема, алель HLA-DR81-Arg74. Також крім підвищених титрів антитіл до рецептора ТТГ, у 60–80% пацієнтів під час маніфестації ХГ виявляють антитіла до тиреопероксидази (ТПО) та антитіла до тиреоглобуліну [10].

Було показано, що рецептори вітаміну D (VDR) і 1-альфа-гідроксилаза експресуються у нормальній тканині та при папілярному раку ЩЗ, що свідчить про локальний синтез 1,25(OH)2D у ЩЗ. Дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ, і тому його слід розглядати як додатковий важливий фактор ризику як для хронічного аутоімунного тиреоїдиту (включаючи післяпологовий тиреоїдит), так і для ХГ [9].

Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження, проведеного Bhakat et al., доводять негативну кореляцію між 25-гідроксивітаміном D у сироватці крові та рівнем антитіл проти ТПО. Лікування за допомогою 60000 МО холекальциферолу щотижня протягом 8 тижнів асоціювалось зі значним зниженням титрів антитиреоїдних антитіл та нормалізацією рівня ТТГ у сироватці крові порівняно з плацебо, тобто додаткове лікування холекальциферолом, ймовірно, має сприятливий вплив на аутоімунні захворювання ЩЗ [11].

Сучасні дослідження демонструють, що дисбаланс клітин Th1/Th2 і посилення

активності клітин Th1 є основними патогенетичними факторами розвитку аутоімунного процесу в ЩЗ. Вітамін D може відігравати імуносупресивну роль, пригнічуючи численні ланки імунної відповіді при ТХ, такі як зв'язування вітаміну D з його рецептором для запобігання активації Т-клітин, що у свою чергу зменшує продукцію прозапальних цитокінів (IL-2, IL-5, IL-17 і TNF- $\alpha$ ) і знижує опосередковану цитокінами імунну відповідь [12].

Дослідження, проведене Inoue et al. на вибірці 255 пацієнтів, дає змогу припускати, що кілька поліморфізмів гена VDR можуть мати вплив на прогноз перебігу ТХ і ХГ, таким чином підтверджуючи епідеміологічні дані. Однак зв'язок між декількома поліморфізмами генів VDR і ТХ не був підтвердженим у всіх дослідженнях, особливо коли вони проводилися на різних популяціях (наприклад, азіатах, європеїдах і єгиптянах) [13].

Під час проведення рандомізованого відкритого проспективного дослідження Kawakami-Tani et al. пацієнтів розподілили на дві групи — група А приймала терапію антитиреоїдними препаратами (30 мг метимазолу), та група В, у якій до звичної терапії при ХГ було додано вітамін D. У результаті дослідження виявлено, що одночасне введення 1-альфа(OH)D3 є корисним для лікування гіпертиреозу у пацієнтів із ХГ, адже середні рівні вільних Т4 та Т3 були нижчими у групі В порівняно з групою А [14].

Додавання селену та холекальциферолу до лікування антитиреоїдними препаратами виявилось більш ефективним для покращення перебігу гіпертиреозу та відновлення еутиреоїдного стану порівняно з метимазолом окремо в групі пацієнтів із нещодавно діагностованою ХГ із помірним та важким гіпертиреозом [15]. Також показано, що пацієнти з ХГ мали значно нижчий рівень вітаміну D порівняно з контрольною групою ( $55,0 \pm 23,2$  проти  $87,2 \pm 27,6$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ). Однак не виявлено кореляційного зв'язку між рівнями вітаміну D та лабораторними показниками (вільні Т3 та Т4, ТТГ, антитіла до рецептора ТТГ) при ХГ [16].

Згідно з результатами дослідження Volat et al., проведеному на аналізі даних 849 осіб, з'ясовано, що середній рівень вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із вузлами ЩЗ був значно нижчим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Рівень вітаміну D разом із рівнем загального білка в сироватці крові та eGFR були незалежними змінними, пов'язаними з наявністю вузла ЩЗ ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,005$  та  $p = 0,017$  відповідно) [17].

Під час дослідження зв'язку дефіциту вітаміну D з диференційованою карциномою ЩЗ дослідниками було відзначено значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і диференційованим раком ЩЗ. Середній рівень вітаміну D у сироватці крові становив  $8,00 (\pm 3,7)$  у групі пацієнтів порівняно з  $13,4 (\pm 7,90)$  у контрольній групі, різниця була значущою (OR: 6, 95% ДІ: 1,02–113,3;  $p = 0,046$ ) [18]. Результати дослідження Sulibhavi et al. свідчать про те, що дефіцит вітаміну D може бути негативним прогностичним показником і при папілярному раку ЩЗ, а також про важливість передопераційного скринінгу на рівень 25(OH)D при даному захворюванні. Це важливо, оскільки дефіцит вітаміну D можна коригувати. Однак лабораторні показники вітаміну D не показали значущого зв'язку зі стадією раку ( $p = 0,871$ ), але пацієнти з дефіцитом вітаміну D, задокументованим у медичній карті, частіше мали пізню стадію захворювання (28,6% проти 14,7%;  $p = 0,028$ ) [19].

Не спостерігалось істотних відмінностей у рівнях 25(OH)D між сприятливим та несприятливим перебігом папілярного раку ЩЗ. Крім того, місцевий метаболізм вітаміну D не був пов'язаний з агресивністю даного виду раку [20].

### Вітамін D та ожиріння

Robert P. Heaney et al. відзначили, що середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в групі обстежених осіб становив  $45 \text{ нмоль/л}$ . При такій концентрації 25(OH)D загальна кількість вітаміну D в організмі становитиме  $14665 \text{ МО}$  для дорослої жінки вагою  $70 \text{ кг}$ . 65% від загальної кількості вітаміну D були присутні у вигляді нативного холекальциферолу та 35% у вигляді 25(OH)D. Майже три чверті холекальциферолу при-

падає на жир, тоді як 25(OH)D більш рівномірно розподіляється по всьому тілу (20% у м'язах, 30% у сироватці крові, 35% у жирі та 15% у всіх інших тканинах). За умови споживання вітаміну D у добовій дозі загальні запаси вітаміну забезпечили б лише приблизно 7-денний резерв [21].

Вітамін D може бути використаний для інгібування запалення, спричиненого ожирінням, блокування раннього адипогенезу, посилення засвоєння глюкози, протидії гіперлептинемії, зниження резистентності до інсуліну та зниження рівня артеріального тиску [22]. Дане інгібування було неефективним через 24–48 годин після початку диференціювання, що свідчить про те, що 1,25(OH)2D3 інгібує лише ранні стадії адипогенезу. Трансфекція hVDR у цих клітинах блокувала диференціювання адипоцитів і пригнічувала експресію мРНК C/EBP $\alpha$  та PPAR $\gamma$  та активність білка. Подібним чином, у преадипоцитах коричневої жирової тканини експресія VDR та лікування 1,25(OH)2D3 інгібували диференціювання адипоцитів і експресію C/EBP $\alpha$ , а також експресію та активність PPAR $\gamma$  [23]. Українські вчені проф. Юзвенко Т. Ю. та проф. Паньків В. І. своїми дослідженнями доводять, що спостерігається вищий вміст циркулюючого лептину та нижчий рівень 25(OH)D в осіб з інсулінорезистентністю, а концентрація 25(OH)D обернено пропорційно пов'язана з рівнем лептину, особливо у жінок [24].

Дослідження *in vitro* на клітинах, отриманих від мишей та людини, показали протилежні ефекти залежно від походження клітин та стадій їх диференціації. Було виявлено, що лікування низькими концентраціями 1,25(OH)2D3 пригнічує адипогенез у мишачих клітинах 3T3-L1, однак відзначається часо- та дозозалежність [25].

Nobre et al. виявили, що існує вплив 1,25(OH)2D3 на преадипоцити 3T3L1, які перебувають на ранній стадії диференціювання, а саме через зниження рівня білка C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  та VDR, зниження активності CYP7b1/1 $\alpha$ -гідроксилази та експресії мРНК VDR, а також зменшення проліферації клітин і кількості адипоцитів. Однак спільне культивування з лептином знижу-

вало здатність 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> блокувати адипогенез у преадипоцитах 3T3L1 [26].

Drincic et al. провели рандомізоване сліпе дослідження із залученням 62 осіб з ожирінням (середній вік 45 років, маса тіла 107 ± 20 кг та індекс маси тіла (ІМТ) 37 ± 5 кг/м<sup>2</sup>), які отримували вітамін D протягом 21 тижня. Середні виміряні прирости 25(OH)D на 21-му тижні становили 12,4 ± 9,7 нг/мл у групі 1000 МО/добу, 27,8 ± 10,2 нг/мл у групі 5000 МО/добу та 51,1 ± 16 нг/мл у групі 10000 МО/добу. Відмічено, що досягнення рекомендованого цільового рівня вітаміну D залежить не лише від базального рівня 25(OH)D у сироватці крові, дози вітаміну D, маси тіла та ІМТ, а також від генетичних чинників, а саме, поглинання та перетворення вітаміну D. Також відзначено, що під час дослідження не було випадків гіперкальціурії чи гіперкальціємії [27].

При надходженні вітаміну D з продуктами харчування близько 2000 МО/добу доросла людина має дуже малий запас вітаміну в організмі. Тому рекомендовано збільшити кількість вітаміну D принаймні вдвічі. Можливо, недооцінка вживання вітаміну D з їжею пов'язана з тим, що харчові таблиці не враховують вміст 25(OH)D у різних м'ясних продуктах [28].

До 99% 25(OH)D і 1,25(OH)<sub>2</sub>D в крові зв'язується з білками, зокрема з альбуміном. Як з іншими гормонами, ці зв'язувальні білки можуть виконувати роль «резервуарів» переносників, регулюючи кількість незв'язаного вільного 25(OH)D, який є біодоступним для цільових тканин [29].

Згідно з рекомендаціями сироватковий 25(OH)D є найкращим біохімічним маркером статусу вітаміну D. Відомо, що більшість клітин, крім клітин ниркових канальців, піддаються впливу вільного, а не загального 25(OH)D. Тому вільний 25(OH)D може мати велике значення для локального синтезу та дії 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Вільний 25(OH)D можна розрахувати на основі вимірювання концентрації загального 25(OH)D, вітамін D-зв'язуючого білка (DBP), альбуміну та спорідненості між 25(OH)D та його зв'язуючими білками. Важливість вільних метаболітів необхідно досліджувати нада-

лі, але якщо гормональна активність певною мірою відображається циркулюючим вільним 25(OH)D, а не загальною концентрацією 25(OH)D, тоді потрібно з'ясувати вплив ожиріння на ці метаболіти [30].

Існує ряд досліджень, які припускають, що ІМТ і ожиріння безпосередньо корелюють з циркулюючими білками, що зв'язують вітамін D, і що рівень вільного 25(OH)D може бути нижчим при ожирінні [31]. Так, у популяційному дослідженні, у якому взяли участь 882 учасники, виявлено, що ІМТ мав кореляційний зв'язок із рівнем загального 25(OH)D та білка, що зв'язує вітамін D, але не з рівнем вільного 25(OH)D [32]. В іншому дослідженні за участі 223 осіб циркулюючі концентрації білка, що зв'язує вітамін D, і альбуміну не були пов'язані з ожирінням [33].

Результати дослідження, проведеного науковцями Харківського національного медичного університету, показують, що потрібно регулярно контролювати рівень кальцію та паратгормону в осіб з поєднанням ожиріння та дефіциту вітаміну D через значний ризик первинного гіперпаратиреозу [34].

Існують дані, які свідчать про те, що гормон вітаміну D, тобто кальцитріол, може зменшити ожиріння, оскільки він виконує наступні функції: посилення ліполізу в адипоцитах, зниження експресії та активності адипогенних генів, посилення експресії ліполітичних генів і зниження вмісту ліпідів у диференційованих клітинах адипоцитах 3T3-L1 [35]. Кальцитріол також інгібує утворення триацилгліцеридів у печінці [36], накопичення триацилгліцеридів в адипоцитах і дозрівання адипоцитів із преадипоцитів [37].

Отже, лікування вітаміном D може інгібувати збільшення жирової тканини, навіть якщо вищезазначені ефекти навряд чи вплинуть на вже існуючі запаси жиру [38].

### **Вітамін D та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)**

СПКЯ є найбільш частим ендокринним захворюванням у жінок репродуктивного віку (поширеність 5–15% станом на сьогодні) [39].

Наукові дослідження доводять наявність зв'язку між ІР, яка відіграє ключову роль у патогенезі СПКЯ, та дефіцитом вітаміну D, вважаючи цей гіповітаміноз причинним фактором метаболічного синдрому у жінок із СПКЯ [40].

При проведенні рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у якому взяли участь 180 жінок із СПКЯ та концентраціями  $25(\text{ОН})\text{D} < 75$  нмоль/л, які були розділені на дві групи, одна з яких отримувала 20000 МО холекальциферолу щотижня, а інша — плацебо протягом 24 тижнів. Додатки вітаміну D значно збільшили рівень  $25(\text{ОН})\text{D}$  (середній ефект лікування 33,4 нмоль/л; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 24,5 до 42,2;  $p < 0,001$ ), але дослідники не виявили істотного впливу на метаболічні та ендокринні параметри при СПКЯ, за винятком зниження рівня глюкози в плазмі під час ОГТТ [41].

Оскільки, жінки з СПКЯ та гірсутизмом мають нижчий рівень вітаміну D, ніж жінки із СПКЯ без гірсутизму, припускають наявність зв'язку між дефіцитом вітаміну D та гіперандрогенією. Додавання вітаміну D до загальної терапії може зменшити резистентність до інсуліну, нормалізувати ліпідний обмін, знизити рівень циркулюючих андрогенів, а також покращити відповідь на індукцію овуляції у жінок із СПКЯ [42]. При індукції овуляції, ймовірність її виникнення корелює з рівнями вітаміну D при СПКЯ, показуючи 68% ймовірності нижче рівня 20 нг/мл, 77% між 20–30 нг/мл і 78% вище 30 нг/мл  $25(\text{ОН})\text{D}$  [43].

Як зазначають вчені Menichini et al., вітамін D грає сприятливу роль у зниженні проявів інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну та сприйнятливості ендометрію. Але високі рівні вітаміну D та неправильний час введення, ймовірно, мають шкідливу роль у розвитку ооцитів і якості ембріона. Тому дослідники заохочують застосовувати низькі дози (400–800 МО/добу), особливо жінкам з дефіцитом вітаміну D, які мають метаболічні порушення, такі як СПКЯ. Що стосується репродуктивного здоров'я, рекомендують додавати вітамін D у вибраних популяціях лише в лютеїновій фазі менструального циклу [44].

Дані, отримані Zhao et al., свідчать, що при застосуванні екстракорпорального запліднення у жінок, які мають СПКЯ, рівні  $25(\text{ОН})\text{D}$  у сироватці крові сильно корелювали з клінічною вагітністю та частотою імплантації ( $p < 0,01$ ). Додавання вітаміну D у сироватці крові у безплідних жінок із СПКЯ та ІР до нормального рівня, що призводить до покращення якості ембріонів і значно вищого рівня настання клінічної вагітності [45].

Згідно з одноцентровим подвійним сліпим дослідженням, проведеним Lerchbaum et al., показано, що у жінок із СПКЯ лікування вітаміном D протягом 24 тижнів мало значний вплив на фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і співвідношення лютеїнізуючий гормон (ЛГ)/ФСГ, але не вплинуло на рівні антимюллерова гормона (АМГ) [46]. Для обох груп (жінок з СПКЯ та без СПКЯ) рівень вітаміну D був нижчим у фолікулярній рідині порівняно з сироватковим вітаміном D. Була виявлена позитивна та значуща кореляція між рівнями вітаміну D у фолікулярній рідині та загальною кількістю ооцитів ( $r = 0,344$ ,  $p < 0,04$ ) і ооцитів МІІ ( $r = 0,404$ ,  $p < 0,02$ ) у групі СПКЯ. Проте не було виявлено кореляції між рівнями вітаміну D фолікулярної рідини та живонародженнями та частотою викиднів в обох досліджуваних групах [47].

Підвищення ІМТ при СПКЯ призводить до значного зниження вітаміну D і АМГ. Дефіцит, недостатність або норма вітаміну D не впливають на основні маркери оваріального резерву [48]. Рівень вітаміну D був нижчим в осіб з СПКЯ та метаболічним синдромом і більшою частотою надмірної маси тіла, у них була виявлена значна негативна кореляція між рівнем вітаміну D і масою тіла ( $r = -0,169$ ;  $p = 0,028$ ), окружністю талії ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,007$ ), співвідношенням талії/стегон ( $r = -0,205$ ;  $p = 0,007$ ) та діастолічним артеріальним тиском ( $r = -0,187$ ;  $p = 0,014$ ) [49].

При вивченні впливу вітаміну D на андрогенний профіль у пацієнок із СПКЯ виявлено, що добавки вітаміну D можуть суттєво впливати на загальний рівень те-

стостерону в сироватці крові, хоча вони не є ефективними для покращення інших маркерів андрогенного профілю, таких як вільний тестостерон та глобулін, що зв'язує статеві гормони [50]. Ряд досліджень виявили, що поліморфізм VDR ApaI (*rs7975232*)

і VDR BsmI (*rs1544410*) корелює зі сприйнятливістю до СПКЯ в азіатському населенні, а з VDR TaqI (*rs731236*), VDR FokI (*rs2228570*), VDR Tru9I (*rs757343*) не спостерігалось істотного зв'язку із сприйнятливістю до СПКЯ [51–53].

## ВИСНОВКИ

Вітамін D бере участь у кальцієво-фосфорному обміні, а також здійснює значний вплив на аутоімунні процеси у щитоподібній залозі, корекцію ожиріння, покращення фертильності у жінок з синдромом полікістозних яєчників, як при індукції овуляції, так і при екстракорпоральному заплідненні. Важливо регулярно проводити скринінг на дефіцит вітаміну D у сироватці крові, оскільки його дефіцит/недостатність може бути предиктором розвитку та поглиблення важкості стану при описаних захворюваннях. Корекція рівня вітаміну D призводить до поліпшення стану пацієнтів із аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози внаслідок зменшення продукції прозапальних цитокінів (IL-2,

IL-5, IL-17 і TNF- $\alpha$ ), з ожирінням — завдяки блокуванню раннього адипогенезу, зменшенню гіперлептинемії та зниженню інсулінорезистентності, а також із синдромом полікістозних яєчників — завдяки впливу на нормалізацію рівня ФСГ і співвідношення ЛГ/ФСГ.

Перспективними є проведення рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D і визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів із ожирінням та його супутніми станами, аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози та синдрому полікістозних яєчників.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. *Nutrients* 2020;12(5): 1248. <http://doi.org/10.3390/nu12051248>.
- Kim D. *Int J Mol Sci* 2017;18(9): 1949. <http://doi.org/10.3390/ijms18091949>.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. *Physiol Rev* 2016;96(1): 365-408. <http://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- Urbanovych AM, Shykula SI. *Mižnar Endokrinol Žurn* 2022;18(1): 78-83. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148>.
- Holick MF. *N Engl J Med* 2007;357(3): 266-281. <http://doi.org/10.1056/NEJMr070553>.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7): 1911-1930. <http://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. *Dermatoendocrinol* 2013;5(3): 331-347. <http://doi.org/10.4161/derm.26738>.
- Holick MF. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2): 153-165. <http://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- Vondra K. *Vnitř Lek* 2016;62(9, Suppl. 3): 121-125.
- Milo T, Korem Kohanim Y, Toledano Y, Alon U. *Trends Immunol* 2023;44(5): 365-371. <http://doi.org/10.1016/j.it.2023.03.007>.
- Bhakat B, Pal J, Das S, et al. *J Assoc Physicians India* 2023;71(1): 1.
- Zhao R, Zhang W, Ma C, et al. *Front Immunol* 2021;12: 574967. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>.
- Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. *Clin Exp Immunol* 2014;178(2): 262-269. <http://doi.org/10.1111/cei.12420>.
- Kawakami-Tani T, Fukawa E, Tanaka H, et al. *Metabolism* 1997;46(10): 1184-1188. [http://doi.org/10.1016/s0026-0495\(97\)90214-6](http://doi.org/10.1016/s0026-0495(97)90214-6).
- Gallo D, Mortara L, Veronesi G, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13: 886451. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.886451>.
- Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. *Eur Thyroid J* 2018;7(1): 27-33. <http://doi.org/10.1159/000484521>.
- Bolat H, Erdoğan A. *Ann Saudi Med* 2022;42(2): 83-88. <http://doi.org/10.5144/0256-4947.2022.83>.
- Heidari Z, Nikbakht M, Mashhadi MA, et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(12): 3419-3422. <http://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3419>.
- Sulibhavi A, Rohlfing ML, Jalisi SM, et al. *Am J Otolaryngol* 2019;40(4): 536-541. <http://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.04.013>.

20. Kuang J, Jin Z, Chen L, et al. *Ann Transl Med* 2022; 10(4): 193. <http://doi.org/10.21037/atm-22-10>.
21. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. *J Am Coll Nutr* 2009;28(3): 252-256. <http://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719779>.
22. Meis Moukayed, William B Grant. *Diab Metab Syndr Obes* 2019;12: 1437-1447. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S176933>.
23. Ricciardi CJ, Bae J, Esposito D, et al. *Eur J Nutr* 2015; 54(6): 1001-1012. <http://doi.org/10.1007/s00394-014-0778-9>.
24. Yuzvenko TY, Pankiv VI, et al. *Clin Endocrinol* 2023; 82(2): 18-22. <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-2-18>.
25. Kong J, Li YC. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(5): E916-E924. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>.
26. Nobre JL, Lisboa PC, Carvalho JC, et al. *Gen Comp Endocrinol* 2018;266: 1-8. <http://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.01.014>.
27. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12): 4845-4851. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>.
28. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. *J Am Coll Nutr* 2009;28(3): 252-256. <http://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719779>.
29. Mendel CM. *J Androl* 1992;13(2): 107-116.
30. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173: 105-116. <http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.007>.
31. Winters SJ, Chennubhatla R, Wang C, Miller JJ. *Metabolism* 2009;58(4): 438-442. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.10.017>.
32. Szabó B, Tabák AG, Toldy E, et al. *J Bone Miner Metab* 2015;35: 7. <http://doi.org/10.1007/s00774-015-0729-4>.
33. Saarnio E, Pekkinen M, Itkonen ST, et al. *PLoS One* 2018;13: e0192596. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0192596>.
34. Goncharova OA, Dubovi VM *Prob Endocrin Pathol* 2023;80(4): 109-115. <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-15>.
35. Chang E, Kim Y. *Nutrition* 2016;32(6): 702-708. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.032>.
36. Cheng S, So WY, Zhang D, et al. *Curr Mol Med* 2016; 16(8): 747-758. <http://doi.org/10.2174/156652401666616092011140>.
37. Sato M, Hiragun A. *J Cell Physiol* 1988;135(3): 545-550. <http://doi.org/10.1002/jcp.1041350326>.
38. Landrier JF, Karkeni E, Marcotorchino J, et al. *Proc Nutr Soc* 2016;75(1): 38-46. <http://doi.org/10.1017/S0029665115004164>.
39. Azziz R. *Fertil Steril* 2016;106(1): 4-5. <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.009>.
40. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4): 575-582. <http://doi.org/10.1530/EJE-09-0432>.
41. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, et al. *Eur J Nutr* 2019;58(5): 2019-2028. <http://doi.org/10.1007/s00394-018-1760-8>.
42. Morgante G, Darino I, Spanò A, et al. *J Clin Med* 2022;11(15): 4509. <http://doi.org/10.3390/jcm11154509>.
43. Pal L, Zhang H, Williams J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8): 3027-3035. <http://doi.org/10.1210/jc.2015-4352>.
44. Menichini D, Forte G, Orrù B, et al. *Int J Vitam Nutr Res* 2022;92(2): 126-133. <http://doi.org/10.1024/0300-9831/a000691>.
45. Zhao J, Liu S, Wang Y, et al. *Minerva Med* 2019;110(3): 199-208. <http://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05946-3>.
46. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, et al. *Nutrients* 2021;13(2): 547. <http://doi.org/10.3390/nu13020547>.
47. Ozyurt R, Karakus C. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61(4): 620-625. <http://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.03.041>.
48. Dokuzeylül Güngör N, Güngör K, Celik N, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(1): 179-187. [http://doi.org/10.26355/eurrev\\_202301\\_30870](http://doi.org/10.26355/eurrev_202301_30870).
49. Nandi ER, Fatima P, Deeba F, et al. *Mymensingh Med J* 2023;32(1): 125-134.
50. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, Khosravi-Boroujeni H, Salehi-Abargouei A. *Horm Metab Res* 2017;49(3): 174-179. <http://doi.org/10.1055/s-0043-103573>.
51. Shi XY, Huang AP, Xie DW, Yu XL. *BMC Med Genet* 2019;20(1): 32. <http://doi.org/10.1186/s12881-019-0763-5>.
52. Liang F, Ren N, Zhang H, et al. *Adv Clin Exp Med* 2019;28(2): 255-262. <http://doi.org/10.17219/acem/85882>.
53. Niu YM, Wang YD, Jiang GB, et al. *Front Physiol* 2019;9: 1902. <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.01902>.

## ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)

Урбанович А. М.<sup>1</sup>, Плахетко С. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна

<sup>2</sup> КНП "ТМО «СМОЛ», м. Львів, Україна  
s.plakhetko@gmail.com

Вітамін D — прогормон, який виконує важливу роль в організмі, а саме: регуляцію рівня кальцію та фосфору, приймає участь у функціонуванні кісткової системи, регуляції роботи ендокринної та імунної систем. У даній оглядовій статті проаналізовано питання впливу вітаміну D на функціонування та перебіг захворювань щитоподібної залози, регуляторний вплив дефіциту вітаміну D на виникнення і прогресування ожиріння, висвітлено роль недостатності вітаміну D у перебігу синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). З метою пошуку літературних даних використано бази даних PubMed та Google Scholar. У даному огляді висвітлені ймовірні механізми сприятливого впливу вітаміну D на зниження титрів антитиреоїдних антитіл та нормалізацію рівня тиротропіну при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози. Продемонстровано вплив препаратів вітаміну D на відновлення рівнів вільних T3 та T4 при одночасному застосуванні з антитиреоїдними препаратами при хворобі Грейвса. Також помічено вплив цього вітаміну на імунну систему через зменшення продукції прозапальних цитокінів (IL-2, IL-5, IL-17, TNF- $\alpha$ ). Зазначається про доцільність скринінгу пацієнтів з ожирінням на дефіцит вітаміну D та використання його для блокування адипогенезу, протидії гіперлептинемії та зниження інсулінорезистентності. Проаналізовано наявність зв'язку між призначенням вітаміну D при екстракорпоральному заплідненні у жінок, які мають СПКЯ, з частотою імплантації та настанням вагітності. Підкреслено важливість оптимального рівня вітаміну D для поліпшення сприйнятливості ендометрія, покращення чутливості до інсуліну у жінок з СПКЯ. Заслугує на увагу покращення ймовірності виникнення овуляції після її індукції у жінок з СПКЯ при достатньому рівні 25(OH)D у крові. Враховуючи те, що жінки з СПКЯ та гірсутизмом мають нижчий рівень вітаміну D, ніж жінки без гірсутизму, можна зробити припущення, що існує кореляція між дефіцитом вітаміну D та гіперандрогенією. Перспективними є рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі клінічні дослідження з метою подальшого вивчення механізмів впливу вітаміну D і визначення його необхідної адекватної дози для пацієнтів із ожирінням та його супутніми станами, аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози та СПКЯ.

Ключові слова: вітамін D; аутоімунний тиреоїдит Хашимото; хвороба Грейвса; ожиріння; синдром полікістозних яєчників, огляд.

## INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE COURSE OF ENDOCRINE DISEASES (literature review)

A. M. Urbanovych<sup>1</sup>, S. A. Plakhetko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

<sup>2</sup> MNCE "TMA «SCUnN», Lviv, Ukraine  
s.plakhetko@gmail.com

Vitamin D is a prohormone that performs an important role in the body, namely: regulation of calcium and phosphorus levels, participates in the functioning of the bone system, regulation of the work of the endocrine and immune systems. This review article shows the influence of vitamin D on the functioning and course of thyroid diseases, the regulatory effect of vitamin D deficiency on the occurrence and progression of obesity, and the role of vitamin D deficiency in the course of polycystic ovary syndrome (PCOS). The authors used database PubMed and Google Scholar to find literature data. The probable mechanisms of the beneficial effect of vitamin D on the reduction of antithyroid antibody titers and the normalization of TSH levels in autoimmune thyroid diseases are highlighted. The effect of vitamin D preparations on restoring the levels of free T3 and T4 when used simultaneously with antithyroid drugs in Graves' disease has been demonstrated. The effect of this vitamin on the immune system due to a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines (IL-2, IL-5, IL-17, TNF- $\alpha$ ) has also been noticed. The expediency of screening obese patients for vitamin D deficiency and its use to block adipogenesis, counteract hyperleptinemia, and reduce insulin resistance is noted. The existence of a relationship between the appointment of vitamin D during in vitro fertilisation in women with PCOS with the frequency of implantation and the onset of pregnancy was analyzed. The importance of an optimal level of vitamin D for improving the receptivity of the endometrium and improving insulin sensitivity in women with PCOS is emphasized. It is worth noting the improvement of the probability of ovulation after its induction in women with PCOS with a sufficient level of 25(OH)D in the blood. Women with PCOS and hirsutism have lower vitamin D levels than women without hirsutism, it can be hypothesized that there is a correlation between vitamin D deficiency and hyperandrogenism. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials are promising to further investigate the mechanisms of vitamin D exposure and determine the adequate dose for patients with obesity and its concomitant conditions, autoimmune thyroid diseases, and PCOS.

Key words: vitamin D; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; obesity; polycystic ovary syndrome, review.