

ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 617.547:616.8-009.7]:[616-008.64:577.161.2](048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720183107-116>

Дефіцит і недостатність вітаміну D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D та їхній вплив на міжхребцевий диск і біль у спині (огляд літератури)

В. В. Поворознюк, Н. В. Дєдх, Т. Є. Шинкаренко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф.Чеботарьова НАМН України», Київ

Vitamin D has a pronounced metabolic effect on bone and cartilaginous tissue, which can have importance for the maintaining of a structural organization and metabolism of the intervertebral disc. Objective: based on the analysis of literature review, we assessed the impact of the vitamin D deficiency and its lack, polymorphism of the vitamin D receptor on intervertebral disc in normal and with degenerative spine diseases, as well as the manifestation of lower back pain. The review presents the data about the features of the structural organization of intervertebral disc in the normal conditions and with degeneration, risk factors contributing to the degeneration and we evaluated the effect of vitamin D on the intervertebral disc structures. It was mentioned that in patients with degenerative spine diseases, as a rule, there is the deficiency of vitamin D, which affects the prognosis of the surgical treatment. The strategy for the prevention of these diseases can be an estimation of the level of this vitamin followed by its correction. Vitamin D deficiency in patients is associated with nonspecific pain syndrome in the lumbar spine. It was found that hypovitaminosis of vitamin D leads to a violation of bone metabolism and the function of muscle tissue, increased biosynthesis of proinflammatory cytokines, affects the modulating pain sensory neurons. The mechanisms leading to these violations require further studying. Of great importance is the study of polymorphism of the receptor gene vitamin D, which is related to degeneration of intervertebral disc, which is not the same for different populations of patients. Genetic studies of polymorphism of the receptor gene vitamin D gene have crucial for understanding the mechanisms of the degeneration of the intervertebral disc. Genetic information is important for determining of the risk of patients with degenerative spine diseases, in particular, symptomatic manifestations of intervertebral disc degeneration. Key words: intervertebral disc, degeneration, vitamin D, polymorphism of the gene receptor vitamin D (VDR), risk factors, chronic back pain in lumbar spine.

Витамин D оказывает выраженное метаболическое действие на костную и хрящевую ткани, что может иметь решающее значение для поддержания структурной организации и метаболизма межпозвонкового диска (МД). Цель: на основе анализа источников литературы оценить влияние дефицита и недостаточности витамина D, полиморфизма рецептора витамина D на МД в норме и при дегенеративных заболеваниях позвоночника, а также на проявление боли в нижней части спины. В обзоре представлены данные об особенностях структурной организации МД в норме и при дегенерации, факторах риска, вносящих вклад в дегенерацию и оценено влияние витамина D на структуры МД. Отмечено, что у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника, как правило, наблюдается дефицит витамина D, влияющий на прогноз хирургического лечения. Стратегией профилактики указанных заболеваний может быть оценка уровня этого витамина с последующей его коррекцией. Дефицит витамина D у пациентов ассоциируется с неспецифическим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. Установлено, что гиповитаминоз D приводит к нарушению метаболизма костной и функции мышечной тканей, повышению биосинтеза провоспалительных цитокинов, влияет на модулирующие боль сенсорные нейроны. Механизмы, приводящие к этим нарушениям, требуют дальнейшего изучения. Большое значение имеет исследование полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR), имеющего отношение к дегенерации МД, который неодинаков для разных популяций пациентов. Генетические исследования полиморфизма гена VDR имеют решающее значение для понимания механизмов дегенерации МД. Генетическая информация важна для определения группы риска пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника, в частности, симптоматическими проявлениями дегенерации МД. Ключевые слова: межпозвонковый диск, дегенерация, витамин D, полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR), факторы риска, хроническая боль в поясничном отделе позвоночника.

Ключові слова: міжхребцевий диск, дегенерація, вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D (VDR), чинники ризику, хронічний біль у поперековому відділі хребта

Вступ

Біль у нижній частині спини (БНС) відносять до найчастішого прояву порушень у хребтовому руховому сегменті. Серед чисельних причин болю в поперековому відділі хребта суттєву роль відіграє міжхребцевий диск (МД), дегенеративні зміни в якому призводять до порушення функції. Крім того, до патологічного процесу можуть бути залучені дуговідросткові суглоби, м'язи спини, нервові волокна та фасції. Останніми роками кількість пацієнтів із БНС у розвинених країнах значно зросла: протягом життя його поширеність відмічають більш ніж 70 %, у середньому 15–45 % населення страждають протягом року [1].

Спостерігається «омолодження» дегенеративних захворювань хребта з частим проявом больового синдрому в молодих людей. Порівняно з іншими м'язово-скелетними тканинами дегенерація МД проявляється значно раніше. Перші дані про фокальні зміни в МД зафіксовано у віковій групі підлітків 11–16 років [2, 3]. У проведеному популяційному дослідженні за участю 1 053 осіб виявлено, що 40 % людей у віці 30 років і старше мають дегенеративні зміни МД, а після 50 років — 90 % [4].

Значний вплив на прояви больового синдрому в осіб літнього та старечого віку чинить остеопороз, що супроводжується порушенням анатомічних структур тіл хребців через деформації та компресійні переломи. Серед локальних і системних чинників, які впливають на структурну організацію тіл хребців і стан тканин МД, необхідно підкреслити роль вітаміну D — гормону з плейотропним механізмом дії.

Вітамін D має виражений метаболічний ефект на кісткову тканину та суглобовий хрящ, проте дослідження його впливу на МД поодинокі.

Мета роботи: на підставі аналізу джерел літератури оцінити вплив дефіциту та недостатності вітаміну D, поліморфізму гена рецептора вітаміну D на міжхребцевий диск у нормі та за умов дегенеративних захворювань хребта, а також визначити його дію на прояви болю у нижній частині спини.

Інформаційний пошук проведено за електронними базами Google, Google Scholar, PubMed, Academic Resours Index, РІНЦ, використовуючи ключові слова: вітамін D, 25(OH)D або 25-гідроксивітамін D; 1,25(OH)₂D або дигідроксивітамін D; остеохондроз; хребет; гіповітаміноз D; дефіцит та недостатність вітаміну D; біль у хребті; поліморфізм гена рецептора вітаміну D.

Загальні уявлення про вітамін D

Вітамін D — це жиророзчинний стероїд, який людина отримує завдяки сонячній інсоляції (80–90 %) та з їжею (10–20 %). В організмі вітамін D₃ перетворюється в печінці та нирках в активну форму — кальцитріол, який бере участь у регуляції метаболічних процесів. Вітамін D має важливе значення для оптимального функціонування опорно-рухової системи, запезпечуючи всмоктування кальцію, підтримуючи кальцієво-фосфорний гомеостаз, мінералізацію остеоїду. Він відіграє основну регулювальну роль в обмінних процесах у кістці, м'язах та інших тканинах.

Оптимальним маркером для оцінювання стану вітаміну D в організмі, який визначають у сироватці крові, є 25-гідроксивітамін D, 25(OH)D [5]. Оптимальний статус вітаміну D відповідає показникам 30–50 нг/мл, недостатність — 20–30 нг/мл, дефіцит — нижче за 20 нг/мл.

Чисельні роботи привернули увагу до значної поширеності гіповітамінозу D у світі. На підставі результатів багатонаціонального дослідження, проведеного у 18 країнах, розташованих у різних широтах, недостатність вітаміну D (визначали як сироватковий рівень 25(OH)D менше ніж 30 нг/мл) виявлено в 92,1 % мешканців Кореї; 90,4 % — Японії; 84,9 % — Лівану; 76,7 % — Туреччини; 74,5 % — Великобританії, 68,0 % — Німеччини; 67,1 % — Мексики; 64,7 % — Іспанії [6]. За даними Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, лише 4 % мешканців України мають достатній рівень вітаміну D [7].

У дорослих дефіцит вітаміну D проявляється м'язовою слабкістю та болем, порушенням мінералізації та якості кісток, спричинює підвищення ризику переломів і падінь [7]. У разі його низького рівня підсилюється біосинтез паратиреоїдного гормону, що сприяє активізації остеокластів і резорбції кістки.

Визначення впливу вітаміну D на перебіг захворювань опорно-рухової системи знаходиться у фокусі дослідників. Доведено, що в умовах дефіциту та недостатнього рівня вітаміну D розвиваються остеопенія, остеопороз та остеомаляція, поглиблюються дегенеративні прояви в МД і суглобовому хрящі [7, 8].

Зафіксовано, що від 27 до 43 % пацієнтів з ортопедичною патологією мають дефіцит вітаміну D [9, 10]. Гіповітаміноз D може впливати на прогноз результатів хірургічного лікування. У зв'язку з поширеністю дегенеративних захворювань хребта необхідні фундаментальні та клінічні дослідження щодо визначення впливу

вітаміну D на МД, порушення в якому є однією з головних причин болю в спині та погіршення якості життя [11–14].

Особливості структурної організації МД у нормі та в разі дегенерації

МД, розташований між тілами хребців, є унікальною структурою, яка складається з драглистого ядра, волокнистого кільця та замикальних хрящових пластинок. У ньому відсутні кровоносні та лімфатичні судини. Клітин у МД мало — лише 1 %, але вони забезпечують біосинтез основних молекул міжклітинної речовини.

У *драглистому ядрі* містяться хондроцитоподібні клітини з фенотипом нотохордальних (близько 3 000–5 000 на мм³), які формують структуру, подібну синцитію [15]. Ці клітини мають високу життєздатність навіть в умовах гіпоксії (1 % кисню) [16]. Розташовані серед желеподібної основної речовини, яка містить протеоглікани, серед яких виявлено довгі макромолекули агрекана. Колагенові волокна представлені здебільшого колагеном II типу. Із віком кількість клітин у драглистому ядрі знижується, а площа, яку займає волокниста строма, зростає.

У *волокнистому кільці* розрізняють дві ділянки — внутрішню та зовнішню. Внутрішня ділянка прилягає до драглистого ядра та має слабо розвинений матрикс із колагеновими волокнами II типу, протеогліканами та водою. У ній із віком з'являються оточені капсулою хондроцити. Зовнішня частина волокнистого кільця — складноорганізована структура, виконана пучками колагенових волокон I типу у вигляді концентричних пластинок (від 15 до 25), розташованих під кутом 60° одна до одної [16]. Між волокнами містяться фіброхондроцити. Близько 2 % складають еластичні волокна. Крім колагену I і II типів, присутні в невеликій кількості мінорі колагени III, V, IX, X, XI, XII і XIV типів, малі протеоглікани (люмікан, біглікан, декорін і фібромодулін), а також глікопротеїни — фібронектин та амліод. Лубрикін і колаген VI типу зв'язують пластинки волокнистого кільця.

У зовнішніх 2–3 пластинках волокнистого кільця виявлено ноцицептори (механо- та хеморецептори) та пропріорецептори, а також невелику кількість кровоносних судин.

Між каудальною та краніальною поверхнями тіл хребців і волокнистим кільцем розташовані тонкі (близько 1 мм) *замикальні хрящові пластинки*, представлені гіаліновим хрящем. Їхній матрикс складається з колагену II і X типів, останній є маркером кальцифікації хондроцитів. Співвідношення колагену до протеогліканів становить 1 : 2, на воду припадає 50–60 %.

Надходження поживних речовин у МД, здебільшого, здійснюється через замикальні хрящові пластинки шляхом дифузії з судин тіл хребців, а також через судини, розташовані в крайових відділах волокнистого кільця. Водний і сольовий баланс у МД контролюють протеоглікани.

Із віком організація та метаболізм МД змінюються, знижується вміст води та протеогліканів у всіх його структурах. Утрата протеогліканів асоціюється зі зменшенням висоти МД. Драглисте ядро внаслідок фібротизації втрачає желеподібну організацію.

У волокнистому кільці, разом із розшаруванням пучків колагенових волокон, з'являються тріщини та щілини, вогнища деструкції у вигляді гомогенізації матриксу. Знижується щільність і змінюється розташування фіброхондроцитів. Драглисте ядро мігрує в розриви волокнистого кільця, через стадії протрузії та пролапсу формується грижа МД.

У замикальних хрящових пластинках МД також знижується щільність хондроцитів, мікропори кальцифікуються, що призводить до порушення транспорту поживних речовин у волокнисте кільце.

Дегенерація МД пов'язана з підвищенням васкуляризації та іннервації його периферичних відділів і проникненням ноцицепторів у глибокі відділи волокнистого кільця до драглистого ядра, формуванням кластерів хондроцитів, об'єднаних у хондрони [17]. Вони переважно розташовуються у внутрішніх відділах волокнистого кільця та в драглистому ядрі. Формування кластерів хондронів призводить до зниження міцності МД через втрату обсягу міжклітинної речовини, здатної протистояти підвищеним навантаженням [18].

Останніми роками з'явилась нова теорія дегенерації МД, в основу якої покладено два напрями — «дегенерація, керована замикальними хрящовими пластинками» та «дегенерація, керована волокнистим кільцем» [19]. Автори виявили, що перший тип дегенерації, зазвичай, прогресує у верхньому поперековому та грудному відділах хребта, розвивається до 30 років і пов'язаний зі спадковою схильністю. Клінічно пацієнти відзначають помірний біль у спині, виникають компресійні деформації. Другий тип дегенерації має низьку спадковість, розвивається після 30 років здебільшого в нижньому поперековому відділі хребта й супроводжується формуванням гриж із вираженими клінічними проявами — сильним болем та ішіасом. Під час гістологічного дослідження в разі цього типу дегенерації виявляють

виражені порушення у волокнистому кільці з формуванням пролапсу та гриж МД.

В умовах дегенерації МД клітини волокнистого кільця та драглистого ядра експресують запальні цитокіни, серед яких матриксні металопротеїнази 1, 3, 13 і ADAMTS4, що впливають на деструкцію МД та прояви болю [20]. У зв'язку з цим розглядають шляхи зниження їхньої негативної дії на МД, що є важливим напрямом у профілактиці його дегенерації.

Чинники ризику дегенерації МД різноманітні. Одним із них є підвищені механічні навантаження [3]. Це найпоширеніша теорія, яка знайшла підтвердження в експериментальних дослідженнях і клінічних спостереженнях.

До чинників ризику дегенерації МД належать також аутоімунні порушення, в основі яких визначають деструктивні зміни замикальної хрящової пластинки, що призводить до потрапляння антигенних компонентів у кровотік із подальшою імунною відповіддю. Хронічне запалення, яке розвивається, вражає структури МД на різному рівні [21]. Основним механізмом може бути порушення складової імунного захисту — взаємодії рецептора Fas із лігандом (FasL), що супроводжується індукцією апоптозу в популяції клітин МД [22].

Певний внесок у дегенерацію МД вносять захворювання (ожиріння, діабет, алкаптонурия тощо), які негативно впливають на його організацію та метаболізм. Вібрація, торсійні порушення, компресійні перевантаження — це також чинники дегенерації МД.

Важливим чинником ризику порушення структури МД є куріння, під дією нікотину знижується надходження в МД поживних речовин [23]. Нікотин спричинює звуження артерій, що призводить до гіпоксії клітин МД, індуктором якої є карбоксигемоглобін.

Більшість дослідників дегенерацію МД пов'язують із генетичними факторами. Досягнення сучасної біології дали можливість визначити молекулярний склад МД і виявити основні регуляторні механізми, які впливають на його функцію за умов норми та патології.

Доведено значну роль у дегенерації МД поліморфізму генів колагену різних типів, агрекану, лужної фосфатази, матриксної металопротеїнази-3, хрящового білка проміжного шару (cartilage intermediate layer protein), вітаміну D [24, 25]. Напрями досліджень у цій галузі охоплюють коло проблем, серед яких визначення рецепторів основних молекулярних сполук, наявних у тканинах МД, вивчення їхнього поліморфізму, що дає можливість виявити патологічні ланки порушень

у цій складній структурі та визначити пацієнтів із генетичною схильністю до деструкції МД [20, 25]. У межах дослідження дегенерації МД може бути розглянуто плуріпотентний механізм дії на нього вітаміну D.

Вплив вітаміну D на складові МД

Метаболічний ефект вітаміну D на гіаліновий суглобовий хрящ детально досліджений, а стосовно його впливу на компоненти МД (волокнисте кільце та драглисте ядро) є лише поодинокі дослідження. У них практично не відображено перебудову клітин та матриксу МД, не досліджено механізми, які впливають на біосинтетичні процеси цієї складної структури в умовах дефіциту вітаміну D.

Установлено, що клітини волокнистого кільця та драглистого ядра експресують рецептор вітаміну D (VDR), що вказує на його безпосередню дію на регуляторні та метаболічні ланки МД [26, 27]. Активні метаболіти вітаміну D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ і $24,25(\text{OH})\text{D}_3$ — відіграють важливу роль у регуляції проліферації клітин МД і продукції ними специфічних цитокінів [26]. У культурі фібробластів, оброблених $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, показано суттєве зниження чинників, які беруть участь у запаленні та дегенерації МД, а саме: експресії фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), ангіогеніну та тромбopoетину порівняно з контролем [26]. Під впливом $24,25(\text{OH})\text{D}_3$ встановлено відносне підвищення VEGF, фактора росту фібробластів- β (fibroblasts growth factor- β , FGF- β), зниження рівня інтерлейкіну-8, гамма-інтерферону, лептину, MCP-1 і тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (TIMP-2) порівняно з контрольною серією культур [26]. Отримані результати свідчать про різноспрямованість і значимість регуляторного впливу вітаміну D на метаболізм МД. Спільним у механізмі дії обох метаболітів було зниження проліферації культивованих клітин волокнистого кільця МД під їхнім впливом.

В іншому дослідженні вивчено метаболічний ефект $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у культивованих макрофагах клітин волокнистого кільця та драглистого ядра [27]. Оброблення клітин $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не призводило до змін біосинтезу глікозаміногліканів у драглистому ядрі та волокнистому кільці, проте інші показники знижувалися після його впливу. Передумовою порушення організації матриксу стало зменшення експресії гена агрекана в клітинах волокнистого кільця. Також виявлено зниження фарбування в матриксі колагенів

I і II типів, які синтезують клітини драглистого ядра під дією $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в концентрації 10^{-8} M, порівняно з клітинами волокнистого кільця. Це пов'язано зі зниженою експресією генів, які кодують біосинтез колагенів.

У процес дегенерації МД залучаються імунні та запальні клітини, які є мішенню дії вітаміну D [28]. Установлено, що під його впливом знижується запальний процес і зменшується біосинтез запальних цитокінів клітинами драглистого ядра, а саме — матриксних металопротеїназ, що сприяє збереженню структури МД.

Дослідження на тваринах поодинокі. В експерименті на 45 щурах у трьох групах дослідження (моделювання діабету з наступним лікуванням вітаміном D_3 у дозі 40 000 МО і без нього, контроль) визначено вплив вітаміну D на біосинтез трансформувального фактора росту- β (transforming growth factor- β , TGF- β) і інсуліноподібного фактора росту-1 (insulinlike growth factor-1, IGF-1), низькі рівні яких відображають ступінь дегенерації МД [29]. У результаті проведеного експерименту виявлено значно вищі рівні TGF- β і IGF-1 у пролікованих тварин порівняно з групою без лікування та контролем. Зроблено висновок, що вітамін D може знизити прояви дегенерації МД шляхом підвищення біосинтезу TGF- β і IGF-1 його клітинами, що дасть змогу повному підійти до профілактики та лікування дегенеративних захворювань хребта [29].

Проте результати експериментів не розкривають повною мірою перебудову МД під впливом вітаміну D, що обумовлює продовження досліджень.

Дефіцит та недостатність вітаміну D у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта

Вивчено рівень вітаміну D у сироватці крові пацієнтів залежно від типу патології: грижі МД у поперековому (1-ша група) та шийному (2-га) відділах хребта, стеноз хребтового каналу в поперековому (3-тя) та шийному (4-та), нестабільність у поперековому (5-та). Виявлено його дефіцит і недостатність в 2, 3 і 5-й групах, при цьому показники були значно нижчими в молодих пацієнтів [11]. В іншому дослідженні гіповітаміноз D встановлено у 74,3 % хворих на стеноз хребтового каналу з болями в поперековому відділі хребта [30].

Обстежено 503 пацієнти до проведення спінальної хірургії та встановлено дефіцит вітаміну D у 71,4 %, недостатність — у 23,9 %, при цьому рівень дефіциту був вищим у жінок порівняно

з чоловіками [31]. Автори вважають, що скринінг доопераційного статусу вітаміну D та відповідне лікування необхідне пацієнтам із дегенеративними захворюваннями хребта.

За даними ретроспективного дослідження 74 хворих доведено, що дефіцит вітаміну D є фактором ризику формування грижі МД [32].

У дослідженні, в якому взяли участь 313 дорослих після спондилодезу, встановлено, що 90 % хворих мали дефіцит або недостатність вітаміну D (менш ніж 30 нг/мл), у 3,5 % виявлено тяжкий дефіцит (менш ніж 10 нг/мл) [33]. У пацієнтів із низьким його рівнем прояви болю були сильнішими та вони мали тяжчі показники інвалідності.

У деяких роботах зазначено, що дефіцит вітаміну D впливає на результати ортопедичної, особливо спінальної, хірургії. У разі виконання спондилодезу на фоні низької активності цього вітаміну зменшується остеointegraція та стабільність у кістці фіксувальних пристроїв, зростає ризик пролапсу МД. В умовах відповідного його рівня прогноз результатів лікування пацієнтів після операцій на хребті був сприятливим [34]. Це може бути пов'язано зі зниженням в разі дефіциту вітаміну D функціональної активності скелетних м'язів, порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та розвитком остеомалачії [7], що може впливати на післяопераційний результат.

Дефіцит вітаміну D та біль у спині

Серед пацієнтів із хронічним болем лише у 25 % виявлено специфічну його природу, в інших біль розглядають як ідіопатичний, невизначеної етіології [35]. 80 % хворих із БНС не можуть чітко вказати ділянку його локалізації [36]. Деякі автори повідомляють про причинно-наслідковий зв'язок між рівнем вітаміну D і неспецифічним БНС [37, 38], інші свідчать, що, крім болю в спині, дефіцит вітаміну D може призводити до проявів різних скелетно-м'язових больових синдромів, таких як фіброміалгія й артралгія [35, 39–41].

На підставі спостереження за 146 жінками в постменопаузальному періоді разом із такими можливими чинниками виникнення хронічного болю у спині, як саркопенія, переломи тіл хребців, зменшення кісткової маси та запалення на фоні підвищеної експресії запальних цитокінів, автори значне місце приділили дефіциту вітаміну D [42]. В іншій роботі подано докази вірогідно більшої частоти та вираженості болю саме в поперековому відділі хребта в жінок із дефіцитом або недостатністю вітаміну D [43].

У пацієнтів зі стенозом у поперековому відділі хребта і дефіцитом вітаміну D вираженість болю

була значно вищою порівняно з групою хворих із нормальним рівнем цього гормону [44]. Також більші прояви дискогенного болю виявлено в пацієнтів із діагнозом «грижа МД» і дефіцитом вітаміну D [45], крім того, в разі його рівня менш ніж 20 нг/мл спостерігали підвищення кількості гриж МД [9]. У наступному дослідженні у хворих із проявами болю в попереку, що віддає в кінцівку, на фоні дефіциту вітаміну D встановлено зниження функціональної активності [46].

На підставі аналізу наукової літератури запропоновано механізми патогенезу неспецифічного болю в спині, пов'язані з дефіцитом вітаміну D: недостатня регенерація нервових клітин і підвищена чутливість скелетних м'язів через сенсорну гіперінервацію [40, 47]. У разі дефіциту вітаміну D збільшується рівень запальних маркерів, що призводить до посилення болю, погіршується загоєння та виникають додаткові ушкодження структурних компонентів хребта і м'язів. Проте разом із результатами досліджень, які свідчать про підвищення больового синдрому в умовах дефіциту вітаміну D, опубліковано роботи, де цей зв'язок не підтверджено [46, 48, 49].

Лікування вітаміном D хворих із проявами БНС

Проаналізовано зв'язок рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із БНС після повторної хірургії [34]. Хворі, в яких виявлено дефіцит вітаміну D, спочатку отримували 20 000 МО ергокальциферолу з наступним переходом на щоденну дозу 600 МО холекальциферолу. Виявлено зниження болю (за шкалою ВАШ) та поліпшення загального стану за опитувальником Японської ортопедичної асоціації (JOA).

Протягом 8 тижнів 68 пацієнтів із рівнем 25(OH)D ($12,8 \pm 5,73$) нг/мл у сироватці крові та БНС щотижня отримували перорально 60 000 МО вітаміну D₃, після чого показник підвищився до ($36,07 \pm 12,51$) нг/мл ($p \leq 0,001$) [50]. Через 2, 3 і 6 міс. лікування у хворих зафіксовано значне зниження інтенсивності болю та поліпшення функціональної активності (на підставі використання шкали ВАШ та опитувальника Освестрі).

У результаті дослідження, проведеного в Саудівській Аравії, серед 360 обстежених з ідіопатичним болем у спині виявлено лише 17 % із нормальним рівнем вітаміну D [51]. Протягом 3 міс. хворі щоденно отримували високі дози вітаміну D (5 000–10 000 ОД), після чого його рівень у сироватці крові відповідав нормі, а пацієнти повідомили про зменшення болю в спині. Доведено, що лікування цим вітаміном покращує загальний стан хворих, бо знижує запалення [52], одним

із його механізмів дії є вплив на експресію прозапальних цитокінів [53], іншим — вплив через рецептори в м'язах на їхню силу та функцію, що сприяє мобільності пацієнтів [7, 54].

Зниження больового синдрому доведено в 42 пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта, які протягом 6 міс. отримували вітамін D [11].

Визначення ефективності та побічних ефектів додавання вітаміну D у разі хронічних больових станів у дорослих відображено в Кокранівському аналізі 10 рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень зі загальною кількістю 811 людей віком від 42 до 68 років [55]. Дослідження були клінічно та методологічно неоднорідними: у 4 із них включено пацієнтів із ревматоїдним артритом, у 2 — артрозом колінних суглобів, по 1 — ревматичною поліміалгією, неспецифічним скелетно-м'язовим і «дифузним» кістково-м'язовим болем, фіброміалгією. Препарати вітаміну D, які отримували хворі, доза та тривалість застосування значно відрізнялися. Не у всіх дослідженнях (лише 6) повідомлено про концентрацію вітаміну D або його метаболітів у сироватці крові на початку і в кінці лікування. У результаті аналізу проведених досліджень зроблено висновок про його позитивний вплив на вираженість больового синдрому порівняно з плацебо лише в разі фіброміалгії та неспецифічного скелетно-м'язового болю. Автори зауважили, що доказова база для використання вітаміну D за умов хронічних больових синдромів у дорослих є недостатньою та потрібні подальші дослідження в цьому напрямі.

Разом із позитивними результатами в літературі наведено й інші дані. У 2018 р. проведено метааналіз на основі 3 534 статей і 8 клінічних досліджень щодо впливу вітаміну D на неспецифічний БНС у пацієнтів, а також біль, пов'язаний з остеопорозом або переломами тіл хребців [56]. Автори виявили відсутність ефективності підтримки вітаміном D₃ або альфакальцидолом, порівняно з плацебо. Проте відзначили, що якість доказів «дуже низька» через методологічний підхід і невелику вибірку пацієнтів. У проведеному метааналізі враховані демографічні показники індивідуумів, проте поліморфізм гена рецептора вітаміну D не визначали, що також може вплинути на кінцевий результат.

Поліморфізм гена рецептора вітаміну D та його роль у розвитку дегенерації МД

Одним з актуальних напрямів у вивченні ролі вітаміну D у розвитку патологічних порушень у структурах МД і проявів больового синдрому

є визначення поліморфізму гена рецептора VDR, через який здійснюється регуляція і спрямована метаболічна відповідь тканин МД.

У полі зору дослідників перебуває VDR (поліморфізми гена: FokI, TagI, ApaI, BsmI), виявлений у спинному мозку, нервових закінченнях, дорзальних нервових гангліях і гліальних клітинах [45]. Методами імуногістохімії доведено, що VDR є в клітинах зовнішніх відділів волокнистого кільця і в невеликій кількості — у внутрішніх [26, 27]. Поліморфізм цього рецептора асоціюється з розвитком дегенерації МД, а одним із механізмів може бути порушення сульфатування ланцюгів хондроїтин- і кератансульфатів, унаслідок чого формуються протеоглікани аномальної організації, нездатні утримувати нормальну кількість молекул води.

Популяційні дослідження поліморфізму гена VDR проводять у різних країнах світу, проте наявна на сьогодні інформація суперечлива.

Унаслідок вивчення FokI поліморфізму гена VDR у популяції жителів Єгипту показано, що його мутантні алелі та генотип асоціюються з розвитком і вираженістю дегенерації МД [4]. У мешканців Іспанії та Азії на підставі метааналізу також виявлено чіткий взаємозв'язок дегенерації МД із носійством алелі T VDR FokI [57]. Позитивний зв'язок зафіксовано між FokI/T2C поліморфізмом гена VDR і дегенерацією МД у популяції жителів Бразилії [58]. Проте в інших дослідженнях аналогічного зв'язку не виявлено [59] або показано, що захисні ефекти FokI поліморфізму гена VDR неоднозначні [60, 61]. Також за даними метааналізу, виконаного G. Xu і співавт. [62], не встановлено суттєвої асоціації між FokI поліморфізмом гена VDR і розвитком дегенерації МД.

Про зв'язок TaqI поліморфізму гена VDR із дегенерацією МД уперше повідомлено після дослідження чоловіків фінської популяції [63]. Установлено, що чоловіки з генотипом tt більш схильні до пролапсу та гриж МД порівняно з генотипом TT. Про підвищений ризик розвитку дегенерації МД в популяції жителів Китаю на фоні TaqI поліморфізму гена VDR повідомили K. M. Cheung і співавт. [64]. В іншому дослідженні показано, що носії генотипу Tt потрапляють в групу ризику дегенерації МД [65].

У популяції мешканців Японії молодого віку генотип Tt був пов'язаний із підвищенням ризику розвитку багаторівневої дегенерації МД у віці 20–29 років [66], проте в дорослих жінок взаємозв'язку між алелями T і t не виявлено [67]. У популяції жителів Туреччини знайдено, що генотипи TT і Tt асоціюються з пролапсом МД,

водночас у разі генотипу tt підвищений ризик екструзії МД та секвестрації грижі [68].

В інших роботах асоціацію між дегенерацією МД та TagI поліморфізму гена VDR не встановлено [62, 67, 69].

Автори [70] метааналізу джерел літератури не виявили зв'язку між ApaI поліморфізму гена VDR і схильністю до дегенерації МД азіатського населення. Проте вони вважають, що необхідні масштабні, обмірковані міжнародні дослідження. В інших роботах також не встановлено асоціації між ризиком розвитку дегенерації МД і поліморфізмом ApaI [71]. Проте на підставі системного огляду та метааналізу 14 джерел літератури визначено асоціацію між поліморфізмом ApaI і дегенерацією МД, а саме виявлено захисну роль поліморфізму ApaI [60].

Оцінено розподіл частот алелей, генотипу та гаплотипу поліморфізмів BsmI, ApaI і TaqI гена VDR в італійській популяції, що включала 266 пацієнтів із захворюваннями поперекового відділу хребта, встановленими за даними магнітно-резонансної томографії, та 252 особи без симптомів патології, які увійшли в контрольну групу [72]. Для всіх випадків генотип BbAaTT супроводжувався 3-разовим збільшенням ризику розвитку патології (OR = 3,38), тоді як у носіїв генотипів bbAaTT (OR = 0,22) і bbaaTT (OR = 0,47) не виявлено патології. Для пацієнтів із грижею МД (n = 88) або іншою патологією, зокрема, стенозом та/або спондилолістезом (n = 215), встановлено, що носії алелі B і генотипів Bb, Aa BbAaTT були в групі ризику патології, а особи з алеллю b і генотипами bb, aa, bbaaTT не мали її. Хворі, які страждали на остеохондроз та мали або ні грижу МД (n = 50) були в групі ризику за T алеллю та генотипами Aa і bbAaTT, а носії генотипів AA, tt не мали ознаків дегенерації МД. У пацієнтів зі стенозом хребтового каналу і/або спондилолістезом (n = 51) подібних асоціацій не виявлено. Це перше дослідження, що показує зв'язок трьох поліморфізмів BsmI, ApaI і TaqI гена VDR в патології поперекового відділу хребта. Дослідження поліморфізму гена VDR, як відмічають автори, дає можливість визначити генетичні чинники ризику для конкретних підгруп осіб із дегенеративною патологією поперекового відділу хребта, що підкреслює важливість аналізу гаплотипів [72].

На важливу роль поліморфізму гена VDR у патології остеохондрозу вказували й інші дослідники [73]. Було вивчено взаємозв'язок між продуктами деградації колагену I і II типів (CTx-I і CTx-II), 25-гідроксивітаміну D і поліморфізмів

FoxI, BsmI, ApaI і TaqI гена VDR у чоловіків популяції Італії, які мали грижу МД, дископатії і/або остеохондроз, що супроводжувалось БНС. Серед досліджених було 158 суб'єктів-носіїв генотипів FF і Ff, в яких зафіксовано низький рівень 25(OH)D порівняно з носіями генотипу ff. Вищі показники деградації СТх-I спостерігали в пацієнтів із генотипом TT і Tt на фоні низького рівня вітаміну D порівняно з носіями генотипу tt. Показники болю в нижній частині спини на фоні підвищеного кістково-хрящового катаболізму були вищими у суб'єктів-носіїв алелі T. Збільшені показники деградації СТх-II спостерігали в пацієнтів з остеохондрозом, грижею МД і дископатіями в носіїв генотипів FF, bb, TT або Aa порівняно зі здоровими пацієнтами.

Висновки

Міжхребцевий диск — одна зі складових хребта й дегенерація в ньому призводить до болю та порушення функції. Дегенерація МД — це процес, в якому беруть участь безліч чинників. Серед них значну роль відіграє недостатність, дефіцит і поліморфізм генів вітаміну D. Взаємодія клітин із метаболітами цього вітаміну може мати вирішальне значення для підтримки структурної організації МД. Згідно з поданими дослідженнями в цій галузі, можна констатувати, що дефіцит вітаміну D поширений у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта та чинить негативний вплив на прогноз хірургічного лікування.

Стратегією профілактики розвитку дегенеративних захворювань хребта може бути оцінювання рівня вітаміну D з подальшим корегуванням у разі дефіциту. Оскільки дегенерація МД починається в ранньому віці, контроль рівня вітаміну D у цей період може запобігти дегенеративним змінам хребта в старшому віці. Поширеність дефіциту вітаміну D встановлено в пацієнтів із неспецифічним больовим синдромом. Механізми, які лежать в основі цих асоціацій, потребують подальшого вивчення. На сьогодні визначено, що гіповітаміноз D сприяє порушенню метаболізму кістки та функціонуванню м'язової тканини, підвищеному біосинтезу прозапальних цитокінів, впливає на сенсорні нейрони, які модулюють біль.

Велике значення має дослідження поліморфізму генів VDR, що залучені в патофізіологію МД та сприяють його дегенерації. Поліморфізм генів VDR неоднаковий для різних популяцій, особливості прояву залежать від етнічних груп і статі хворих. Генетичні дослідження поліморфізму гена VDR мають вирішальне значення

для розуміння механізмів дегенерації МД. Крім того, можливість визначити генетичні чинники ризику для конкретних підгруп пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта може бути новим підходом до їхньої профілактики. Генетична інформація також важлива в якості моделі прогнозування для визначення групи ризику хворих із симптоматичними проявами дегенерації МД.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Priority medicines for Europe and the World: 2013 update [web source] / W. Kaplan [et al.]. — World Health Organization ; Geneva, Switzerland, 2013. — Available from : http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines.
2. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science / N. Boos, S. Weissbach, H. Rohrbach [et al.] // *Spine*. — 2002. — Vol. 27 (23). — P. 2631–2644. — DOI: 10.1097/01.BRS.0000035304.27153.5B.
3. Urban J. P. G. Degeneration of the intervertebral disc / J. P. G. Urban, S. Roberts // *Arthritis Research & Therapy*. — 2003. — Vol. 5 (3). — P. 120–130. — DOI: 10.1186/ar629.
4. Taha M. M. Vitamin D receptor expression in lumbar disc degeneration patients / M. M. Taha // *Open Journal of Modern Neurosurgery*. — 2017. — Vol. 7 (02). — P. 19–33. — DOI: 10.4236/ojmn.2017.72003.
5. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / P. Pludowski [et al.] // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2013. — № 3 (11). — С. 7–12.
6. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation / P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner [et al.] // *J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 260 (3). — P. 245–254. — DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x.
7. Поворознюк В. В. Дефіцит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / В. В. Поворознюк, П. Плудовский. — Донецк, 2014. — 262 с.
8. Поворознюк В. В. Вітамін D та остеоартроз / В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, Н. М. Яковенчук // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2018. — Том 8, № 1. — С. 14–23. — DOI: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130693.
9. Hypovitaminosis D and cervical disk herniation among adults undergoing spine surgery global / G. E. Stoker, J. M. Buchowski, C. T. Chen [et al.] // *Spine*. — 2013. — Vol. 3 (4). — P. 231–236. — DOI: 10.1055/s-0033-1354252.
10. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopaedic surgery: a single-center analysis / L. Bogunovic, A. D. Kim, B. S. Beamer [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2010. — Vol. 92 (13). — P. 2300–2304. — DOI: 10.2106/JBJS.I.01231.
11. Survey of Vitamin D status in patients with degenerative diseases of the spine / F. Zolfaghari [et al.] // *Asian Spine J.* — 2016. — Vol. 10 (5). — P. 834–842. — DOI: 10.4184/asj.2016.10.5.834.
12. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy / M. Allegri, S. Montella, F. Salici [et al.] // *F1000Research*. — 2016. — Vol. 5. — DOI: 10.12688/f1000research.8105.2.
13. Lumbar disc herniation / V. Radchenko, N. Dedukh, I. Fedotova [et al.] // *The Spine principles & practice* / Eds. T. Sohall, L. G. Lenke, K. Abums, A. Samdani. — 2018. — P. 371–383.
14. Поворознюк В. В. Біль у нижній частині спини: сучасний погляд на проблему / В. В. Поворознюк, М. А. Бистрицька // *Проблеми остеології*. — 2016. — Т. 19, № 3–4. — С. 5–16.
15. Age-related variation in cell density of human lumbar intervertebral disc / T. Liebscher, M. Haefeli, K. Wuertz [et al.] //

- Spine (Phila Pa 1976). — 2011. — Vol. 36. — P. 153–159. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181cd588c.
16. The biology behind the human intervertebral disc and its endplates / K. A. Tomaszewski, K. Saganiak, T. Gladysz, J. A. Walocha // *Folia Morphologica*. — 2015. — Vol. 74 (2). — P. 157–168. — DOI: 10.5603/FM.2015.0026.
 17. Disc cell clusters in pathological human intervertebral discs are associated with increased stress protein immunostaining / C. A. Sharp, S. Roberts, H. Evans, S. J. Brown // *Eur. Spine J.* — 2009. — Vol. 18 (11). — P. 1587–1594. — DOI: 10.1007/s00586-009-1053-2.
 18. Microscopic assessment of degenerated intervertebral disc: clinical implications and possible therapeutic challenge / M. Oprea [et al.] // *In vivo*. — 2015. — Vol. 29. — P. 95–102.
 19. Adams M. A. Intervertebral disc degeneration: evidence for two distinct phenotypes / M. A. Adams, P. Dolan // *J. Anat.* — 2012. — Vol. 221 (6). — P. 497–506. — DOI: 10.1111/j.1469-7580.2012.01551.x.
 20. Risbud M. V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content / M. V. Risbud, I. M. Shapiro // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10 (1). — P. 44–56. — DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
 21. The pathophysiology of disc degeneration / A. G. Hadjipavlou, M. N. Tzermiadianos, N. Bogduk, M. R. Zindrick // *Journal Bone & Joint Surgery. Br.* — 2008. — Vol. 90 (10). — P. 1261–1270. — DOI: 10.1302/0301-620X.90B10.20910.
 22. The expression of Fas ligand on normal and stabbed-disc cells in a rabbit model of intervertebral disc degeneration: a possible pathogenesis / J. Wang, T. Tang, H. Yang [et al.] // *Journal of Neurosurgery : Spine*. — 2007. — Vol. 6 (5). — P. 425–430. — DOI: 10.3171/spi.2007.6.5.425.
 23. Effects of tobacco smoking on the degeneration of the intervertebral disc: a finite element study / S. Elmasry, S. Asfour, J. P. de Rivero Vaccari, F. Travascio // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10 (8). — Article ID : e0136137. — DOI: 10.1371/journal.pone.0136137.
 24. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration / J. E. Mayer, J. C. Iatridis, D. Chan [et al.] // *The Spine Journal*. — 2013. — Vol. 13 (3). — P. 299–317. — DOI: 10.1016/j.spinee.2013.01.041.
 25. Feng Yi. Genetic factors in intervertebral disc degeneration / Yi. Feng, B. Egan, J. Wang // *Genes and Disease*. — 2016. — Vol. 3 (3). — P. 178–185. — DOI: 10.1016/j.gendis.2016.04.005.
 26. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro / H. E. Gruber, G. Hoelscher, J. A. Ingram [et al.] // *Spine*. — 2008. — Vol. 33 (7). — P. 755–765. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181695d59.
 27. Metabolic effects of vitamin D active metabolites in monolayer and micromass cultures of nucleus pulposus and annulus fibrosus cells isolated from human intervertebral disc / A. Colombini, P. Lanteri, G. Lombardi [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. — 2012. — Vol. 44 (6). — P. 1019–1030. — DOI: 10.1016/j.biocel.2012.03.012.
 28. Cannell J. J. Vitamin D and inflammation / J. J. Cannell, W. B. Grant, M. F. Holick // *Dermatoendocrinol.* — 2014. — Vol. 6 (1). — Article ID : e983401. — DOI: 10.4161/19381980.2014.983401.
 29. Vitamin D improves the content of TGF- β and IGF-1 in intervertebral disc of diabetic rats / J. An, W. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. — 2017. — Vol. 242. — P. 1255–1260. — DOI: 10.1177/1535370217707744.
 30. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with lumbar spinal stenosis and its relationship with pain / T. H. Kim, B. H. Lee, H. M. Lee [et al.] // *Pain Physician*. — 2013. — Vol. 16 (2). — P. 165–176.
 31. A clinical analysis of vitamin D status in patients before spinal surgery / Q. Li, J. Zhang, J. Chen [et al.] // *International Surgery*. — 2016. — Vol. 101 (7–8). — P. 367–374. — DOI: 10.9738/INTSURG-D-16-00102.1.
 32. Hypovitaminosis D and cervical disk herniation among adults undergoing spine surgery / G. E. Stoker, J. M. Buchowski, C. T. Chen [et al.] // *Global Spine J.* — 2013. — Vol. 3 (4). — P. 231–236. — DOI: 10.1055/s-0033-1354252.
 33. Preoperative vitamin D status of adults undergoing surgical spinal fusion / G. E. Stoker, J. M. Buchowski, K. H. Bridwell [et al.] // *Spine*. — 2013. — Vol. 38 (6). — P. 507–515. — DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182739ad1.
 34. Waikakul S. Serum 25-hydroxy-calciferol level and failed back surgery syndrome / S. Waikakul // *J. Orthop. Surg.* — 2012. — Vol. 20. — P. 18–22. — DOI: 10.1177/230949901202000104.
 35. Plotnikoff G. A. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain / G. A. Plotnikoff, J. M. Quigley // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2003. — Vol. 78 (12). — P. 1463–1470. — DOI: 10.4065/78.12.1463.
 36. Deyo R. A. What cam the history and physical examination tell us about low back pain / R. A. Deyo, J. Rainville, D. L. Kent // *JAMA*. — 1992. — Vol. 268. — P. 760–765. — DOI: 10.1001/jama.1992.03490060092030.
 37. Straube S. Vitamin D and chronic pain / S. Straube, R. A. Moore, H. J. McQuay // *Pain*. — 2009. — Vol. 141. — P. 10–13. — DOI: 10.1016/j.pain.2008.11.010.
 38. Vitamin D: an evidence-based review / T. Kulie, A. Groff, J. Redmer [et al.] // *The Journal of the American Board of Family Medicine*. — 2009. — Vol. 22. — P. 698–706. — DOI: 10.3122/jabfm.2009.06.090037.
 39. de Torrentede J. G. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D / J. G. de Torrentede, A. Pécoud, B. Favrat // *BMC Family Practice*. — 2006. — Vol. 23 (7). — Article ID : 4. — DOI: 10.1186/1471-2296-7-4.
 40. Assessment of vitamin D status in patients of chronic low back pain of unknown etiology / M. Lodh, B. Goswami, R. D. Mahajan [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. — 2015. — Vol. 30 (2). — P. 174–179. — DOI: 10.1007/s12291-014-0435-3.
 41. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain / A. Lotfi, A. M. Abdel-Nasser, A. Hamdy [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2007. — Vol. 26 (11). — P. 1895–1901. — DOI: 10.1007/s10067-007-0603-4.
 42. Association of back pain with hypovitaminosis D in postmenopausal women with low bone mass / A. V. de Souza Silva, P. G. S. Lacativa, L. A. T. Russo [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2013. — Vol. 14. — P. 184–187. — DOI: 10.1186/1471-2474-14-184.
 43. Орлик Т. В. Роль вітаміну D у формуванні вертебрального більового синдрому в жінок у постменопаузальному періоді / Т. В. Орлик // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 50–54.
 44. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with lumbar spinal stenosis and its relationship with pain / T. H. Kim, B. H. Lee, H. M. Lee [et al.] // *Pain Physician*. — 2013. — Vol. 16 (2). — P. 165–176.
 45. Sedighi M. Role of vitamin D3 in treatment of lumbar disc herniation — pain and sensory aspects: study protocol for randomized controlled trial / M. Sedighi, A. Haghnegahdar // *Trials*. — 2014. — Vol. 15. — DOI: 10.1186/1745-6215-15-373.
 46. Calik Y. Evaluation of vitamin D levels in patients with chronic low back-leg pain / Y. Calik, U. Aygun // *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. — 2017. — Vol. 51 (3). — P. 243–247.
 47. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation / S. E. Tague, G. L. Clarke, M. K. Winter [et al.] // *Journal Neurosciences*. — 2011. — Vol. 31 (39). — P. 13728–13738. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3637-11.2011.
 48. Warner A. E. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D / A. E. Warner, S. A. Arnsperger // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2008. — Vol. 14 (1). — P. 12–16. — DOI: 10.1097/RHU.0b013e31816356a9.

49. Block S. R. Vitamin D Deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia / S. R. Block // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2004. — Vol. 79 (12). — P. 1585–1586. — DOI: 10.4065/79.12.1585.
50. Vitamin D supplementation in patients with chronic low back pain: an open label, single arm clinical trial / B. Ghai, D. Bansal, R. Kanukula [et al.] // *Pain Physician*. — 2017. — Vol. 20 (1). — P. E99–E105.
51. Al Faraj S. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia / S. Al Faraj, K. Al Mutairi // *Spine*. — 2003. — Vol. 28. — P. 177–179. — DOI: 10.1097/00007632-200301150-00015.
52. New clues about vitamin D functions in the nervous system / E. Garcion, N. Wion-Barbot, C. N. Montero-Menei [et al.] // *Trends Endocrinol. Metabol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 100–105. — DOI: 10.1016/S1043-2760(01)00547-1.
53. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: A systematic review of immune cell studies / E. K. Calton, K. N. Keane, P. Newsholme, M. J. Soares // *PloS One*. — 2015. — Vol. 10. — Article ID : eo141770. — DOI: 10.1371/journal.pone.0141770.
54. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis / H. Rosendahl-Riise, U. Spielau, A. H. Ranhoff [et al.] // *The Journal of Human Nutrition and Dietetics*. — 2017. — Vol. 30. — P. 3–15. — DOI: 10.1111/jhn.12394.
55. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults / S. Straube, S. Derry, C. Straube, R. A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2015. — Vol. 6 (5). — Article ID : CD007771. — DOI: 10.1002/14651858.
56. Is vitamin D supplementation effective for low back pain? a systematic review and meta-analysis / J. R. Zadro, D. Shirley, M. Ferreira [et al.] // *Pain Physician*. — 2018. — Vol. 21 (2). — P. 121–145.
57. Association between VDR FokI polymorphism and intervertebral disk / J. Zhao, M. Yang, J. Shao [et al.] // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. — 2015. — Vol. 13 (6). — P. 371–376. — DOI: 10.1016/j.gpb.2015.11.003.
58. Analysis of FokI polymorphism of vitamin D receptor gene in intervertebral disc degeneration / L. A. Vieira, P. L. De Marchi, A. A. dos Santos [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. — 2014. — Vol. 18 (9). — P. 625–629. — DOI: 10.1089/gtmb.2014.0030.
59. Vitamin D receptor gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang, Z. Qin, S. Zong [et al.] // *European Spine Journal*. — 2017. — Vol. 26 (1). — P. 267–277. — DOI: 10.1007/s00586-016-4771-2.
60. Association between the FokI and Apal polymorphisms in the vitamin D receptor gene and intervertebral disc degeneration: a systematic review and meta-analysis / N. Pabalan [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. — 2017. — Vol. 21 (1). — P. 24–32. — DOI: 10.1089/gtmb.2016.0054.
61. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and intervertebral disc degeneration: a meta-analysis / L. Chen, S. Zhao, F. Niu, G. B. Bi // *J. Orthop. Sci.* — 2017. — Vol. 22 (2). — P. 184–189. — DOI: 10.1016/j.jos.2016.11.009.
62. Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration — a meta-analysis / G. Xu, Q. Mei, D. Zhou [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (11). — DOI: 10.1371/journal.pone.0050243.
63. Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration / T. Videman [et al.] // *Spine*. — 1998. — Vol. 23 (23). — P. 2477–2485.
64. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population / K. M. Cheung [et al.] // *Spine*. — 2006. — Vol. 31 (10). — P. 1143–1148. — DOI: 10.1097/01.brs.0000216530.41838.d3.
65. Association of vitamin D receptor gene polymorphism in Han people with lumbar degenerative disc disease / W. Chen, G. Li, H. Sun [et al.] // *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. — 2012. — Vol. 6. — P. 1211–1215.
66. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. / Y. Kawaguchi, M. Kanamori, H. Ishihara [et al.] // *J. Bone Joint Surg Am*. — 2002. — Vol. 84-A. — P. 2022–2028.
67. Lack of association between lumbar disc degeneration and osteophyte formation in elderly Japanese women with back pain / Y. Oishi, K. Shimizu, T. Katoh [et al.] // *Bone*. — 2003. — Vol. 32 (4). — P. 405–411.
68. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease / B. Eser [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. — 2010. — Vol. 14 (3). — P. 313–317. — DOI: 10.1089/gtmb.2009.0202.
69. Matrix metalloproteinase-3 and vitamin D receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration / H. Y. Yuan, Y. Tang, Y. X. Liang [et al.] // *Journal of Occupational Health*. — 2010. — Vol. 52 (1). — P. 23–30.
70. Vitamin D receptor gene polymorphisms and lumbar disc degeneration: a systematic review and meta-analysis / H. Jiang, Z. Qin, S. Zong [et al.] // *European Spine Journal*. — 2017. — Vol. 26 (1). — P. 267–277. — DOI: 10.1007/s00586-016-4771-2.
71. Vitamin D receptor gene, matrix metalloproteinase 3 polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration susceptibility: meta-analysis / L. Nong, Y. Huang, S. Zhao, N. Xu // *Asian Spine J*. — 2016. — Vol. 10 (5). — P. 964–971. — DOI: 10.4184/asj.2016.10.5.964.
72. BsmI, Apal and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) and association with lumbar spine pathologies: an Italian Case-Control Study / A. Colombini [et al.] // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11 (5). — DOI: 10.1371/journal.pone.0155004.
73. High levels of circulating type II collagen degradation marker (CTX-II) are associated with specific VDR polymorphisms in patients with adult vertebral osteochondrosis / S. Cauci, M. Vigano, L. de Girolamo [et al.] // *The International Journal of Molecular Sciences*. — 2017. — Vol. 18 (10). — DOI: 10.3390/ijms18102073.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2018

DEFICIENCY AND LACK OF VITAMIN D, POLIMORPHISM OF THE GENE RECEPTOR OF VITAMIN D AND THEIR INFLUENCE ON THE INTERVERTEBRAL DISC AND BACK PAIN (LITERATURE REVIEW)

V. V. Povoroznyuk, N. V. Dedukh, T. Ye. Shinkarenko

SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

✉ Vladyslav Povoroznyuk, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: okfpodac@ukr.net

✉ Ninel Dedukh, Dr. Biol. Sci., Prof.: dedukh_ninel@ukr.net

✉ Tatiana Shinkarenko: shtatiana15@gmail.com