Роль дефіциту вітаміну D у протитуберкульозному захисті

Л.Д. Тодоріко¹, Я.І. Тодеріка¹, О.С. Шевченко², О.В. Підвербецька¹, О.Я. Підвербецький¹

1. Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

2. Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБГРУНТУВАННЯ. Головним завданням сучасної фтизіатрії є всебічний пошук шляхів оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування туберкульозу (ТБ). Пошуки підвищення ефективності лікування, крім етіотропної протимікробної терапії, лежать і в площині вдосконалення патогенетичної терапії. Аналіз доступних наукових джерел свідчить про те, що ефективність лікування ТБ можна покращити додаванням до патогенетичної терапії вітаміну D, оскільки його метаболіти підтримують вроджену імунну відповідь на мікобактерії ТБ.

МЕТА. Визначити роль вітаміну D в імунопатогенезі запальної реакції при ТБ легень та оцінити перспективи його впливу на підвищення ефективності лікування шляхом аналізу інформації з доступних наукових джерел, присвячених цій тематиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконано за період із грудня 2020-го по серпень 2021 року. Було проведено пошук за ключовими словами: туберкульоз легень, вітамін D, механізм дії, патогенез, лікування. Як основне джерело досліджень було використано доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Велика кількість досліджень доводить зв'язок між дефіцитом вітаміну D та виникненням ТБ легень. Установлено, що рецептори вітаміну D є присутніми на різних поверхнях імунних клітин, включаючи Т- і В-клітини; це свідчить про те, що їм необхідний вітамін D для виконання клітинних функцій. Показано, що вітамін D підвищує фагоцитарну активність макрофагів, а моноцити, інкубовані з метаболітами холекальциферолу (вітаміну D₃), індукують протитуберкульозну активність. У низці досліджень установлено, що вітамін D посилює вироблення в організмі протимікробного/протимікобактеріального пептиду LL-37 – представника сімейства петелідів кателіцидину.

Отже, проведений вузькодіференційований аналіз за даними літератури дає змогу спрогнозувати, що за умови повноцінного статусу вітаміну D в організмі людини перебіг ТБ буде сприятливим, а при дефіциті цього вітаміну, який насамперед пов'язаний із генетичними поліморфізмами, перебіг ТБ може бути несприятливим.

ВИСНОВКИ. Вітамін D діє як один з активаторів макрофагів і відіграє роль в імунному захисті організму людини від ураження мікобактеріями ТБ. Перспективним видається включення до програми комплексного лікування туберкульозної інфекції вітаміну D, оскільки він посилює вироблення в організмі протимікробного/протимікобактеріального пептиду LL-37. Може застосовуватись як один із компонентів профілактики ТБ у дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вітамін D, туберкульоз, патогенез, запалення, лікування.

The role of vitamin D deficiency in antituberculous protection

L.D. Todoriko¹, Ya.I. Toderika¹, O.S. Shevchenko², O.V. Pidverbetska¹, O.Ya. Pidverbetskyi¹

1. Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

2. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The main task of modern phthysiology is a comprehensive search for ways to optimize the etiotropic and the pathogenetic treatment of tuberculosis (TB). The search for improved treatment in addition to etiotropic antimicrobial therapy lies in the plane of improving pathogenetic therapy. Analysis of the available scientific sources suggests that the efficacy of TB treatment can be improved by adding vitamin D to the pathogenetic treatment, as vitamin D metabolites support the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis.

OBJECTIVE. To determine the role of vitamin D in the immunopathogenesis of the inflammatory response in pulmonary TB and to assess the prospects of its impact on improving the effectiveness of treatment by analyzing information from available scientific sources on this topic.

MATERIALS AND METHODS. The study was performed for the period December 2020 – August 2021. The search was conducted by keywords: pulmonary tuberculosis, vitamin D, mechanism of action, pathogenesis, treatment. Access to various full-text and abstract databases was used as the main source of research.

RESULTS AND DISCUSSION. A large number of studies conducted so far prove the link between vitamin D deficiency and the occurrence of pulmonary TB. Vitamin D receptors have been found to be present on various surfaces of immune cells, including T and B cells, indicating that they need vitamin D to perform cellular functions. Vitamin D has been shown to increase the phagocytic activity of macrophages, and that monocytes incubated with cholecalciferol (vitamin D₃) metabolites induce anti-TB activity. A number of studies have shown that vitamin D increases the body's production of the antimicrobial/antimycobacterial peptide LL-37, a member of the cathelicidin peptide family.

Therefore, the narrowly analyzed analysis according to the literature suggests that in the conditions of full vitamin D status of the human body the course of TB will be favorable, and in case of vitamin D deficiency – which is primarily associated with genetic polymorphisms, the course of TB may be unfavorable.

CONCLUSIONS. Vitamin D functions as one of the activators of macrophages and plays a role in the immune defense of the human body against mycobacterial TB. The inclusion of vitamin D in the program of complex treatment of TB infection is promising, as it enhances the production of antimicrobial/antimycobacterial peptide LL-37. It can be used as one of the components of TB prevention in children.

KEY WORDS: vitamin D, tuberculosis, pathogenesis, inflammation, treatment.

Роль дефицита витамина D в противотуберкулезной защите

Л.Д. Тодорико¹, Я.И. Тодерика¹, О.С. Шевченко², Е.В. Подвербецкая¹, О.Я. Подвербецкий¹

1. Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

2. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Главной задачей современной фтизиатрии является всесторонний поиск путей оптимизации этиотропного и патогенетического лечения туберкулеза (ТБ). Поиски повышения эффективности лечения, кроме этиотропной противомикробной терапии, лежат и в плоскости усовершенствования патогенетической терапии. Анализ доступных научных источников свидетельствует о том, что эффективность лечения ТБ можно улучшить добавлением к патогенетической терапии витамина D, поскольку его метаболиты поддерживают врожденный иммунный ответ на микобактерии ТБ.

ЦЕЛЬ. Определить роль витамина D в иммунопатогенезе воспалительной реакции при ТБ легких и оценить перспективы его влияния на повышение эффективности лечения путем анализа информации по доступным научным источникам, посвященным данной тематике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено за период с декабря 2020-го по август 2021 года. Был произведен поиск по ключевым словам: туберкулез легких, витамин D, механизм действия, патогенез, лечение. В качестве основного источника исследований был использован доступ к различным полнотекстовым и реферативным базам данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Большое количество исследований доказывает связь между дефицитом витамина D и возникновением ТБ легких. Установлено, что рецепторы витамина D присутствуют на разных поверхностях иммунных клеток, включая Т- и В-клетки; это свидетельствует о том, что им необходим витамин D для выполнения клеточных функций. Показано, что витамин D повышает фагоцитарную активность макрофагов, а моноциты, инкубированные с метаболитами холекальциферола (витамина D₃), индуцируют противотуберкулезную активность. В ряде исследований установлено, что витамин D усиливает выработку в организме противомикробного/противомикобактериального пептида LL-37 – представителя семейства пептидов кателицидина.

Таким образом, проведенный укрупненный анализ по данным литературы позволяет спрогнозировать, что при условии полноценного статуса витамина D в организме человека течение ТБ будет благоприятным, а при дефиците этого витамина, прежде всего связанного с генетическими полиморфизмами, течение ТБ может быть неблагоприятным.

ВЫВОДЫ. Витамин D выступает как один из активаторов макрофагов и играет роль в иммунной защите организма человека от поражения микобактериями ТБ. Перспективным выглядит включение в программу комплексного лечения туберкулезной инфекции витамина D, поскольку он усиливает выработку в организме противомикробного/противомикобактериального пептида LL-37. Может применяться как один из компонентов профилактики ТБ у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, туберкулез, патогенез, воспаление, лечение.

Вступ

Сучасна епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу (ТБ) в Україні характеризується недостатньою ефективністю лікування, поширенням хіміорезистентних форм захворювання та зростанням кількості випадків коінфекції ВІЛ/ТБ [2]. Важливим компонентом подолання ТБ є висока ефективність лікування. Проте станом на сьогодні ефективність лікування вперше діагностованого ТБ легень в Україні не перевищує 70 % (цільовий показник Всесвітньої організації охорони здоров'я – 85 %) [2, 19], а хіміорезистентного, зокрема мультирезистентного ТБ, та ВІЛ/ТБ є ще нижчою [1, 3], що призводить до підтримання резервуару туберкульозної інфекції та її подальшого поширення.

Головним завданням сучасної фтизіатрії залишається всебічний пошук шляхів оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування ТБ. Пошуки підвищення ефективності лікування, крім етіотропної протимікробної терапії, лежать і в площині патогенетичної корекції. Аналіз доступних наукових джерел свідчить про те, що ефективність лікування ТБ можна покращити вітаміном D, оскільки його метаболіти підтримують вроджену імунну відповідь на мікобактерії туберкульозу (МБТ) [32].

Результатами численних досліджень [6, 7, 42] доведено, що вітамін D є важливим фактором регуляції функціонування імунної системи й одним із компонентів протиінфекційного захисту. Основним механізмом його протиінфекційної дії є здатність індукувати утворення в макрофагах, нейтрофілах і епітеліоїдних клітинах β -дефензинів і кателіцидину, які спричиняють загибель мікроорганізмів у автофагосомах [6]. Взаємодія інфекційних агентів із макрофагом через toll-подібні рецептори призводить до індукції транскрипції в клітині мітохондріального ферменту 1- α -гідроксилази та рецепторів вітаміну D (VDR) [42].

Вважається, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із посиленням інфекційного навантаження на верхні дихальні шляхи [6]. Велика кількість досліджень довела зв'язок між дефіцитом вітаміну D та виникненням ТБ легень [17, 29, 35, 40, 42, 43]. Установлено, що VDR присутні на різних поверхнях імунних клітин, включаючи T- і B-клітини; це свідчить про те, що їм необхідний вітамін D для виконання клітинних функцій [6]. Показано, що вітамін D підвищує фагоцитарну активність макрофагів. Установлено, що моноцити, інкубовані з метаболітами холекальциферолу (вітаміну D₃), індукують протитуберкульозну активність [34]. Ба більше, вітамін D посилює вироблення в організмі протимікробного/протимікобактеріального пептиду (ПМП) LL-37 – представника сімейства петелідів кателіцидину [25, 26, 33].

Вітамін D також посилює злиття фагосом і лізосом, що є дуже важливим кроком на шляху до внутрішньофагосомального виведення МБТ з людського організму [19]. Є свідчення про те, що дефіцит вітаміну D є основним фактором ризику розвитку ТБ, оскільки низький його вміст у сироватці крові корелює з розвитком активного запалення, спричиненого туберкульозною інфекцією.

Отже, на сьогодні вивчення ролі дефіциту вітаміну D у протитуберкульозному захисті, формуванні запальної реакції в легенях, його впливу на клінічний перебіг та ефек-

тивність протитуберкульозної терапії є перспективним напрямом досліджень.

Мета дослідження – визначити роль вітаміну D в імуннопатогенезі запальної реакції при ТБ легень та оцінити перспективи його впливу на підвищення ефективності лікування шляхом аналізу інформації з доступних наукових джерел, присвячених цій тематиці.

Матеріали та методи

Дослідження виконано за період із грудня 2020-го по серпень 2021 року. Було проведено пошук за ключовими словами: туберкульоз легень, вітамін D, механізм дії, патогенез, лікування. Як основне джерело досліджень було використано цифровий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша у світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; пошукова система з вільним доступом Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters – Web of Science Core Collection WoS (CC); статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України та Центру громадського здоров'я; SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); онлайн-база Національної наукової медичної бібліотеки України; AHCI (Artand Humanities Citation Index).

Наступний етап із застосуванням системного топологічного та метричного комп'ютерного аналізу отриманих даних дав змогу виділити найінформативніші за обраною темою дослідження рубрики, що чітко асоційовані з вітаміном D при ТБ легень. Як результат було отримано найповнішу базу доступних літературних джерел (близько 44 із 206 проаналізованого масиву).

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз показав, що дані досліджень, присвячених вивченню ролі вітаміну D у перебігу, профілактиці та лікуванні ТБ, є досить суперечливими. Багато спостережень показали, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із вищим ризиком розвитку туберкульозної інфекції. Оскільки ТБ зазвичай виникає під час холодних сезонів, коли синтез вітамінів із сонячного світла в клітинах шкіри зводиться до мінімуму, то й рівень вітаміну D у сироватці крові нижчий. На наступному етапі у хворих на ТБ, особливо тих, хто живе в помірному кліматі, рівень вітаміну D у сироватці крові нижчий, аніж у здорових людей. Окрім того, поширеність ТБ вища серед людей похилого віку та пацієнтів з уремією, які мають нижчий рівень вітаміну D у сироватці крові [11, 19].

Вітамін D (холекальциферол, антирахітичний вітамін) належить до групи жиророзчинних вітамінів. Нині відомі вітаміни D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), а також активні метаболіти вітаміну D [7]. Холекальциферол утворюється переважно (80-100 %) у шкірі під дією ультрафіолетових променів. Джерелом ергокальциферолу є виключно їжа. Разом ці дві форми вітаміну D перетворюються в печінці на 25(OH)D (25-гідроксиальциферол). Останній є головним продуктом обміну вітаміну D, який циркулює

в крові та відображає сумарну концентрацію цього вітаміну у формах D_2 та D_3 . Отже, за рівнем $25(OH)D$ можна судити про кількість вітаміну D (усіх його форм) в організмі загалом [32]. У численних дослідженнях [4, 6, 19, 28] встановлено такі функції вітаміну D:

- регуляція обміну кальцію, фосфору та магнію в організмі – вітамін D відповідає за засвоєння цих мікроелементів у кишківнику та збереження їх у кістках і тканині зубів;
- забезпечення нормального росту й розвитку кісток;
- забезпечення нормальної роботи м'язів;
- підтримка належної імунної функції;
- є важливим компонентом гормонального обміну – забезпечує фертильність, лібідю;
- запобігання розвитку багатьох захворювань (остеопорозу, серцево-судинних, цукрового діабету та ін.);
- зниження ризику виникнення онкологічних захворювань, розсіяного склерозу (в жінок – до 40 %), вікової дегенерації сітківки ока;
- підвищення фертильності в жінок, які страждають на синдром полікістозних яєчників;
- імуномодулювальна функція.

Перша вибірка проаналізованих літературних джерел стосувалася питання метаболізму, гормональної регуляції синтезу зі впливом на експресію генома клітин та імуномодулювальної дії метаболітів вітаміну D при ТБ легень.

Вітамін D, який фотосинтезується в шкірі або доставляється з їжею з кишківника, метаболізується двічі. У результаті першого метаболізму в печінці шляхом гідроксилювання мітохондріальною 25 -гідроксилазою (за синтез якої відповідальні гени сімейства цитохрому P450 (CYP) CYP27A1 та CYP2R1) утворюється неактивний метаболіт $12(OH)-$ вітамін D_3 – $25(OH)D_3$, який метаболізується мітохондріальним ферментом 25 -гідроксिवітамін-D- $1\alpha,25$ -гідроксилазою (відповідальний за її синтез ген – CYP27B1) і трансформується в біоактивний $1\alpha,25$ -дигідроксивітамін D – $1,25(OH)_2D_3$. Цей етап метаболізму настає в тубулярному відділі нирок, але може відбуватися в епітеліоїдних клітинах легень. Концентрація в крові неактивного $25(OH)D_3$ віддзеркалює доставку вітаміну D в організм людини (шляхом фотосинтезу або з їжею). Вітамін D та неактивний метаболіт $25(OH)D_3$ у крові на 99 % зв'язується з протеїном DBP (D binding protein) [4].

Різна концентрація цього пептиду в крові й активного вітаміну D зумовлена поліморфізмом генів, відповідальних за синтез DBP (Gc-фенотип). Окрім того, рівень активного $1,25(OH)_2D_3$ регулюється паратгормоном, кальцитоніном, умістом кальцію та фосфатів у крові, естрогенами, пролактинном і гормоном росту [12].

Кальцитонін, кортизол, концентрація фосфатів і $25(OH)D_3$ пригнічують синтез активного $1,25(OH)_2D_3$. Крім того, висока концентрація $1,25(OH)_2D_3$ у крові працює як зворотний регулятор власного синтезу шляхом індукції експресії 24 -гідроксилази, що призводить до підвищення рівня неактивного $25(OH)D_3$, який своєю чергою пригнічує синтез активного $1,25(OH)_2D_3$. Рівень $1,25(OH)_2D_3$ знижується за допомогою паратгормона, концентрація якого в крові регулюється зниженням рівня кальцію в крові. Паратгормон

забезпечує реабсорбцію кальцію в каналцях нирок і синтез активного $1,25(OH)_2D_3$ в нирках [4, 12, 22, 28, 37].

Антигени МБТ підвищують експресію рецепторів, які зв'язують вітамін D та ген CYP27B1, відповідальний за синтез 25 -гідроксивітамін-D- $1\alpha,25$ -гідроксилази, що метаболізує неактивний $25(OH)D_3$ в активний $1,25(OH)_2D_3$ та підвищує його синтез. Активний вітамін D стимулює фагоцитарну активність макрофагів, забезпечує гомеостаз В-лімфоцитів шляхом пригнічення їх проліферації та індукції апоптозу в активних В-лімфоцитах, пригнічує диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини [18, 31].

$1,25(OH)_2D_3$ чинить імуномодулювальну дію на Т-лімфоцити шляхом пригнічення їх проліферації та диференціації в Т-хелпери 2 типу (Th2). Напрямок диференціювання CD4-лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Наприклад, у присутності інтерлейкіну-12 (IL-12) і інтерферону- γ (INF- γ) CD4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини, починають секретувати IL-2, INF- γ , фактор некрозу пухлини та визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді, відповідальної за протитуберкульозний захист [15, 20, 21, 36]. Присутність IL-12 забезпечується його продукцією макрофагами, а INF- γ – природними кілерами, активованими в ранню фазу на внутрішньоклітинно розташовані бактерії та віруси. CD4-лімфоцити диференціюються в Th2, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6 і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл – імуноглобулінів. Між цими двома субпопуляціями CD4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 і продукцію INF- γ , а INF- γ інгібує проліферацію Th2, продукцію IL-4 та його активність [36].

У хворих на вперше діагностований ТБ легень із неефективним лікуванням на початку 5-го місяця хіміотерапії при збереженій чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів визначається дисбаланс цитокінів, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами. Дисбаланс полягає в активації цитокінів Th2 лімфоцитів у хворих із неефективним лікуванням порівняно з хворими на початку лікування та з ефективною терапією: відсутність або низький рівень INF- γ , нижчий рівень IL-2 при великій кількості IL-6 і значно більшій кількості IL-4. Дисбаланс цитокінів Th1/Th2, які синтезуються як Т-лімфоцитами периферичної крові, так і альвеолярними макрофагами, потребує імунокорекції з призначенням препаратів INF або IL-2 для забезпечення повноцінного протитуберкульозного імунного захисту [41].

Отже, за умови повноцінного статусу вітаміну D в організмі людини відзначають сприятливий перебіг ТБ, тоді як у разі дефіциту вітаміну D, який насамперед пов'язаний із генетичними поліморфізмами, перебіг ТБ може бути несприятливим.

У наступному кластері аналізу доступних джерел літератури було розглянуто роль вітаміну D у патоморфозі запальної реакції при ТБ.

Низкою авторів показано, що вітамін D і його активна форма $1,25$ -гідроксивітамін D чинять комплексну дію на імунну систему, модулюючи та пригнічуючи її актив-

ність різними способами. У 2006 році Лю та колеги довели, що комплекс TLR2/1 підвищує експресію VDR та CYP27B1 у моноцитах [25]. Синтез 1,25-дигідроксिवітаміну D сприяє VDR-опосередкованій трансактивації ПМП кателіцидину та внутрішньоклітинного знищення МБТ. Кателіцидини мають безпосередню протимікробну функцію. На додаток до антибактеріального ефекту, включаючи мембранні порушення, вони чинять противірусну дію та гальмують віруси простого герпесу, адено- та ретровірусу [8]. Багато досліджень показали, що макрофаги найефективніше виробляють кателіцидиновий ПМП LL-37, який після зараження МБТ може брати участь у підтримці вродженої імунної відповіді протягом первинного зараження в людини [33]. Liu (2006) продемонстрував, що транскрипційна регуляція кателіцидину може опосередковуватися активацією 1,25-дигідроксивітаміну D. Стимуляція toll-подібних рецепторів у макрофагах мікробними продуктами призводить до збільшення конверсії з неактивного 25-гідроксивітаміну D до активного 1,25-гідроксивітаміну D.

За даними Адамса та колег, наслідком активації toll-подібних рецепторів є вироблення дефенсину-2 та кателіцидину: ці два протимікробні засоби є пептидами й регулюються 1,25-гідроксивітаміном D [5]. Насправді, за даними Liu (2006), сироватка від донора з недостатнім рівнем дигідровітаміну D підтримувала меншу індукцію кателіцидину в моноцитах порівняно із сироваткою донорів із достатньою кількістю вітаміну D.

Цей висновок перегукується з наведеним вище дослідженням Адамса, оскільки використовувалася сироватка крові в пацієнтів із недостатнім рівнем вітаміну D, до- та після його додавання. Ці й подальші експерименти підтверджені попередніми даними: концентрація 4 мкг/мл метаболітів вітаміну D змогла відтворюваним чином захистити інфіковані людські макрофаги й обмежити ріст мікобактерій *in vitro* [14].

Вирішальну роль в імунній відповіді на інвазію МБТ відіграє синтез LL-37, що сприяє утворенню фаголізосом [13]. Дослідження підтвердило, що 1,25-дигідроксивітамін D сприяє автофагії в моноцитах [44]. Автофагія та вроджений імунітет за участі вітаміну D₃ можуть забезпечити захист від внутрішньоклітинного зараження МБТ.

Метааналіз Ен-Кьонга [16] підтверджує достовірність висновків про те, що ПМП відіграють важливу роль у вродженому імунітеті до МБТ – як прямої, так і непрямої імунної модуляції.

Особливий інтерес у ході експериментальних досліджень викликав людський кателіцидин LL-37, який був ключовим компонентом, що пов'язує залежні від вітаміну D₃ імунітет і автофагію [16]. Дослідження триває з метою полегшення розробки комбінованих методів лікування, що включають ПМП, корекцію дефіциту харчування та звичайну хіміотерапію.

Усе наведене є свідченням важливості патогенетичної корекції з призначенням вітаміну D у схемах лікування ТБ, у тому числі мультирезистентного, який виявляє стійкість

до звичайних антибіотиків. Цей напрям наукового пошуку потребує подальших клінічних досліджень.

З іншого боку, вітамін D зв'язує D-рецептори в клітинах природних кілерів Т і CD8аа. Обидві клітини відіграють важливу роль у регулюванні вироблення цитокінів і захисті в генерації автоімунітету [10].

Окремі дослідження продемонстрували, що 1,25-дигідроксивітамін D є потужним модулятором варіанта фенотипу Т-клітин: він інгібує Th1 – Т-клітини, пов'язані з клітинною імунною відповіддю, одночасно посилюючи реакцію гуморальних клітин Th2 [9, 24]. Ця знахідка вказує на те, що баланс між про-(Th1) та проти-(Th2) варіантами запальних реакцій є оптимальним для контролю за перебігом ТБ. Припускається, що 1,25-дигідроксивітамін D₃ може мати важливе значення в регуляції варіанта імунної відповіді [24].

Інше дослідження показало, що ПМП кателіцидину людини (ПМПКЛ) є необхідним для опосередкованої 1,25-дигідроксивітаміном D₃ як протимікобактеріальної активності, так і автофагії в макрофагах людини. Отже, була досліджена роль ПМПКЛ у 1,25(ОН)D-індукованій протимікробній активності. Згідно з окремими висновками, автофагія також є потрібною для обмеження керованої 1,25(ОН)D реплікації ВІЛ та надмірної протимікобактеріальної активності. З іншого боку, пригнічення ПМПКЛ зменшує опосередковане 1,25(ОН)D інгібування ВІЛ та МБТ у коінфікованих клітинах. У сукупності ці результати показали, що фізіологічні концентрації 1,25(ОН)D можуть діяти як потужний стимулятор вроджених протимікробних реакцій, які можуть індукувати автофагію та подолати блокаду дозрівання ВІЛ-автофагосом за допомогою ПМПКЛ-залежної системи, що стримує реплікацію ВІЛ і спричиняє руйнування мікобактерій [27].

Отже, вітамін D може позитивно впливати на зменшення бактеріального та вірусного навантаження за рахунок поліпшення регуляторних Т-функцій клітин. Результати численних, переважно експериментальних, досліджень показали, що вітамін D інгібує широкий спектр прозапальних цитокінів, продукцію матричних металопротеїназ і може сприяти підвищенню ефективності терапії, а також запобігати запальному синдрому відновлення імунітету при коморбідності ВІЛ/ТБ, зменшувати побічні ефекти в динаміці етіотропної терапії при ТБ [38, 39].

Висновки

1. Вітамін D діє як один з активаторів макрофагів і відіграє роль в імунному захисті організму людини від МБТ.
2. Перспективним видається включення до програми комплексного лікування туберкульозної інфекції вітаміну D, оскільки він посилює вироблення в організмі протимікробного/протимікобактеріального пептиду LL-37 – представника сімейства петелідів кателіцидину.
3. Результати проведених дотепер досліджень є поодинокими й досить суперечливими, тому роль вітаміну D у патогенезі ТБ легень і його вплив на ефективність лікування потребують подальшого дослідження.

Література

1. Марченко Г.Ф., Петренко В.І., Голубовська О.А. та ін. Порушення функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від наявності супутніх вірусних гепатитів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018; 1: 15-20.
2. Павлова Е.С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. канд. мед. наук 14.00.26. – М., 2005. – 115 с.
3. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014; 1: 60-67.
4. Черенько С.О. Туберкульоз і хронічне обструктивне захворювання легень – спільні механізми патогенезу та вплив вітаміну D на їх перебіг. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2012; 1-2: 91-97.
5. Adams J.S., Ren S., Liu P.T., et al. Vitamin D directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009; 182: 4289-4295.
6. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.* 2011; 59 (6): 881-886.
7. Bae M., Kim H. Mini-review on the roles of vitamin C, vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19. *Molecules*. 2020 Nov 16; 25 (22): 5346.
8. Bals R., Wilson J.M. Cathelicidins – a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol. Life Sci.* 2003; 60: 711-720.
9. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 2001; 167 (4): 4974-4980.
10. Cantorna M.T. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1217: 77-82.
11. Chan T.Y. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 66 (6): 476-478.
12. Cheng J.B., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 7711-7715.
13. Chocano-Bedoya P., Ronnenberg A.G. *Vitamin D and tuberculosis*. *Nutr. Res.* 2009; 67 (5): 289-293.
14. Crowle A.J., Ross E.J. Comparative abilities of various metabolites of vitamin D to protect cultured human macrophages against tubercle bacilli. *J. Leukoc. Biol.* 1990; 47: 545-550.
15. Ding A., et al. Macrophage deactivating factor and transforming growth factor beta 1, 2 and 3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN-gamma. *J. Immunol.* 1990; 145: 990-995.
16. Eun-Kyeong J. Innate immunity to mycobacteria: vitamin D and autophagy. *Cell. Microb.* 2010; 128 (8): 1026-1035.
17. Gibney K.B., MacGregor L., Leder K., et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (3): 443-446.
18. Hansdottir S. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.* 2008; 181: 7090-7099.
19. Hmama Z., Sendide K., Talal A., et al. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipaarabinomannan and rescue by an 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃-phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (Pt. 10): 2131-2140.
20. Jacobs M., et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2007; 9 (5): 623-628.
21. Kaufmann S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (2): 54-58.
22. Kawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 273: 977-984.
23. Kearns M.D., Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2014; 1 (4): 167-169.
24. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J. Immunol.* 2010; 185 (1): 15-22.
25. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel I., et al. Toll-like receptors triggering of a vitamin D mediated anti-microbial response. *Science*. 2006; 311: 1770-1773.
26. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.* 2007; 179 (4): 2060-2063.
27. Meintjes G., Wilkinson K.A., Rangaka M.X., et al. Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (10): 1083-1089.
28. Negri A.L. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25(OH)D₃ complex. *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11: 510-515.
29. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113-119.
30. Overbergh L., Cecallome B., Waer M., et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces an autoantigen-specific T-helper 1 / T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p. 524-543). *Diabetes*. 2000; 49 (8): 1301-1307.
31. Penna G.L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* 2000; 164: 2405-2411.
32. Periyasamy K.M., Ranganathan U.D., Tripathy S.P., Bethunaickan R. Vitamin D – a host directed autophagy mediated therapy for tuberculosis. *Mol. Immunol.* 2020 Nov; 127: 238-244.

References

1. Marchenko A.F., Petrenko V.I., Golubovska O.A. ta in. Porushennia funktsii pechinky u khvorykh na vpershe diahnostovanyi tuberkuloz lehen zalezno vid naiavnosti suputnykh virusnykh hepatyiv [Dysfunction of the liver in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, depending on the presence of concomitant viral hepatitis]. *Tuberculosis. Lung diseases. HIV infection*. 2018; 1: 15-20.
2. Pavlova Ye.S. Effektivnost lechenia vpervyie vyavlenennykh bolnykh destruktivnym tuberkulezom legkikh s patologiei zheludochno-kishechnogo trakta: avtoref. dis. kand. med. nauk 14.00.26. – Moscow, 2005. – 115 p.
3. Todoriko L.D., Petrenko V.I., Hryshyn M.M. Rezystentnist mikobakterii tuberkulozu: mify ta realnist [Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*: myths and reality]. *Tuberculosis. Lung diseases. HIV infection*. 2014; 1: 60-67.
4. Cherenko S.O. Tuberkuloz i khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen – spilni mekhanizmy patohenezu ta vplyv vitaminu D na yikh perebih [Tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease – common mechanisms of pathogenesis and effect of vitamin D on their course]. *Ukr. Chemotherapy J.* 2012; 1-2: 91-97.
5. Adams J.S., Ren S., Liu P.T., et al. Vitamin D directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 2009; 182: 4289-4295.
6. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.* 2011; 59 (6): 881-886.
7. Bae M., Kim H. Mini-review on the roles of vitamin C, vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19. *Molecules*. 2020 Nov 16; 25 (22): 5346.
8. Bals R., Wilson J.M. Cathelicidins – a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol. Life Sci.* 2003; 60: 711-720.
9. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J. Immunol.* 2001; 167 (4): 4974-4980.
10. Cantorna M.T. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1217: 77-82.
11. Chan T.Y. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 66 (6): 476-478.
12. Cheng J.B., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 7711-7715.
13. Chocano-Bedoya P., Ronnenberg A.G. *Vitamin D and tuberculosis*. *Nutr. Res.* 2009; 67 (5): 289-293.
14. Crowle A.J., Ross E.J. Comparative abilities of various metabolites of vitamin D to protect cultured human macrophages against tubercle bacilli. *J. Leukoc. Biol.* 1990; 47: 545-550.
15. Ding A., et al. Macrophage deactivating factor and transforming growth factor beta 1, 2 and 3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN-gamma. *J. Immunol.* 1990; 145: 990-995.
16. Eun-Kyeong J. Innate immunity to mycobacteria: vitamin D and autophagy. *Cell. Microb.* 2010; 128 (8): 1026-1035.
17. Gibney K.B., MacGregor L., Leder K., et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (3): 443-446.
18. Hansdottir S. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.* 2008; 181: 7090-7099.
19. Hmama Z., Sendide K., Talal A., et al. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipaarabinomannan and rescue by an 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃-phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (Pt. 10): 2131-2140.
20. Jacobs M., et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2007; 9 (5): 623-628.
21. Kaufmann S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (2): 54-58.
22. Kawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 273: 977-984.
23. Kearns M.D., Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2014; 1 (4): 167-169.
24. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J. Immunol.* 2010; 185 (1): 15-22.
25. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel I., et al. Toll-like receptors triggering of a vitamin D mediated anti-microbial response. *Science*. 2006; 311: 1770-1773.
26. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.* 2007; 179 (4): 2060-2063.
27. Meintjes G., Wilkinson K.A., Rangaka M.X., et al. Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (10): 1083-1089.
28. Negri A.L. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25(OH)D₃ complex. *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11: 510-515.
29. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37 (1): 113-119.
30. Overbergh L., Cecallome B., Waer M., et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces an autoantigen-specific T-helper 1 / T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p. 524-543). *Diabetes*. 2000; 49 (8): 1301-1307.
31. Penna G.L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* 2000; 164: 2405-2411.
32. Periyasamy K.M., Ranganathan U.D., Tripathy S.P., Bethunaickan R. Vitamin D – a host directed autophagy mediated therapy for tuberculosis. *Mol. Immunol.* 2020 Nov; 127: 238-244.

33. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., et al. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.* 2008 Mar; 76 (3): 935-941.
34. Rook G.A., Steele J., Fraher L., et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology.* 1986; 57 (1): 159-163.
35. Sasidharan P.K., Rajeev E., Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J. Assoc. Physicians India.* 2002; 50: 554-558.
36. Spellberg B., Edwards J. Type 1 / type 2 immunity in infectious diseases. *Clin. Infect. Diseases.* 2001; 32 (1): 76-102.
37. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008; 473: 225-230.
38. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H., et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1248-1259.
39. Tadokera R., Meintjes G.A., Wilkinson K.A., et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44 (1): 127-136.
40. Ustianowski A., Shaffer R., Collin S., et al. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J. Infect.* 2005; 50 (5): 432-437.
41. Vidyarani M., Selvaraj P., Prabhu A. Interferon gamma (IFN-gamma) & interleukin-4 (I-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Ind. J. Med. Res.* 2006; 124 (4): 403-410.
42. Wejse C., Olesen R., Rabna P., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1376-1383.
43. Williams B., Williams A.J., Anderson S.T. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (10): 941-942.
44. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M., et al. Vitamin D induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009; 6 (3): 231-243.
33. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., et al. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.* 2008 Mar; 76 (3): 935-941.
34. Rook G.A., Steele J., Fraher L., et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology.* 1986; 57 (1): 159-163.
35. Sasidharan P.K., Rajeev E., Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J. Assoc. Physicians India.* 2002; 50: 554-558.
36. Spellberg B., Edwards J. Type 1 / type 2 immunity in infectious diseases. *Clin. Infect. Diseases.* 2001; 32 (1): 76-102.
37. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008; 473: 225-230.
38. Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H., et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1248-1259.
39. Tadokera R., Meintjes G.A., Wilkinson K.A., et al. Matrix metalloproteinases and tissue damage in HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. J. Immunol.* 2014; 44 (1): 127-136.
40. Ustianowski A., Shaffer R., Collin S., et al. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J. Infect.* 2005; 50 (5): 432-437.
41. Vidyarani M., Selvaraj P., Prabhu A. Interferon gamma (IFN-gamma) & interleukin-4 (I-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis. *Ind. J. Med. Res.* 2006; 124 (4): 403-410.
42. Wejse C., Olesen R., Rabna P., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1376-1383.
43. Williams B., Williams A.J., Anderson S.T. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (10): 941-942.
44. Yuk J.M., Shin D.M., Lee H.M., et al. Vitamin D induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009; 6 (3): 231-243.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Тодоріко Лілія Дмитрівна

Завідувачка кафедри фізіотерапії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0117-6513

Тодеріка Яна Іванівна

Лікар-інтерн, старший лаборант кафедри фізіотерапії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914

Шевченко Ольга Станіславівна

Завідувачка кафедри фізіотерапії та пульмонології Харківського національного медичного університету.
Д-р мед. наук, професор.
4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Підвербецька Олена Валеріївна

Доцент кафедри фізіотерапії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
Канд. мед. наук.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5216-2031

Підвербецький Олег Ярославович

Асистент кафедри фізіотерапії та пульмонології Буковинського державного медичного університету.
2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7844-2835

Todoriko Lilia Dmytrivna

Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
DM, professor.
2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-0117-6513

Toderika Yana Ivanivna

Intern, senior Laboratory Assistant of the Department of Tuberculosis and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4124-2914

Shevchenko Olga Stanislavivna

Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University.
MD, professor.
4, Avenue of Science, Kharkiv, 61022, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5476-3981

Pidverbetska Olena Valeriivna

Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
PhD.
2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5216-2031

Pidverbetskyi Oleh Yaroslavovych

Assistant of Department of Phthisiology & Pulmonology, Bukovinian State Medical University.
2, Theatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7844-2835

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Тодоріко Лілія Дмитрівна

2, пл. Театральна, м. Чернівці, 58002, Україна.
Тел./факс: +38 (0372) 55-37-54.
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-4-38-44