

УДК 616.08+616.314+599.323:616.391-055.26  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.4.2>

**Д.О. Сухомейло,**

аспірант кафедри загальної стоматології,  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65000, [sukhomeylod@gmail.com](mailto:sukhomeylod@gmail.com)

**С.А. Шнайдер,**

доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН,  
професор, директор, Державна установа «Інститут  
стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної  
академії медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,  
[instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

## БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ АЛІМЕНТАРНОГО ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

В Україні з кожним роком погіршується здоров'я дітей і підлітків. Поряд з дефіцитом вітаміну D у розвитку низки дитячих захворювань, в тому числі і стоматологічних, важливу роль відіграє дефіцит нутрієнтів в організмі дитини: кальцію, фосфору, магнію, білків, інших вітамінів (С, А, групи В) і мінералів, незрілість ендокринних систем, що здійснюють регуляцію процесів остеогенезу, транспортних механізмів та інших важливих обмінних реакцій. На фосфорно-кальцієвий обмін впливає наявність вітаміну D, який відіграє важливу роль у метаболізмі, тому є необхідним для розвитку дитини. Разом з тим, кальцій активізує дію деяких ферментів і гормонів. Недостатність фосфору призводить до надлишку кальцію в організмі. Розробка комплексу супроводу лікування стоматологічних захворювань у дітей на фоні дефіциту вітаміну D є актуальним завданням сучасної стоматології. **Мета дослідження.** Експериментальна оцінка на щурах, на тлі моделі аліментарного дефіциту вітаміну D, змін біохімічних показників сироватки крові та альвеолярного відростка нижньої щелепи під дією розроблених лікувально-профілактичних заходів. **Матеріали і методи дослідження.** В експериментальній роботі використовували наступні препарати: гель «Муміс» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН», Україна), «Міцні зуби» (ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна), Аквадетрим вітамін D<sub>3</sub> (Medana Pharma S. A., Польща). Дослідження проведено на 36 білих щурах лінії Wistar обох полів, яких поділили на 3 групи. В сироватці крові визначали вміст загального кальцію та загального вітаміну D. У гомогенатах кісткової тканини щелепи визначали біохімічні показники концентрації кальцію (ммоль/кг) та фосфору (ммоль/кг). При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань.

**Висновки.** У результаті експериментальних досліджень ми отримали данні, які свідчать про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу на біохімічні показники сироватки крові та кісткову тканину щурів, які знаходились на D-дефіцитному раціоні. Застосування вітаміну D<sub>3</sub> протягом 60 днів суттєво покращує визначені показники. Тобто ми можемо стверджувати, що запропонований ЛПК може бути рекомендовано у якості профілактичного засобу комплексної профілактики захворювань пародонту.

**Ключові слова:** експеримент, дефіцит вітаміну D, біохімічні показники сироватки крові, альвеолярний відросток, пародонтит, профілактика.

**D.O. Sukhomeylo,**

Postgraduate Student of the Department  
of General Dentistry,

Odessa National Medical University,  
Valikhovsky Lane, 2, Odesa, Ukraine, postal code 65000,  
[sukhomeylod@gmail.com](mailto:sukhomeylod@gmail.com)

**S.A. Shnaider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
State Establishment «The Institute of Stomatology  
and Maxillo-Facial Surgery National Academy  
of Medical Science of Ukraine»,  
11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code  
65026, [instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

## BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RAT BLOOD SERUM AND ALVEOLAR PROCESSES IN EXPERIMENTAL MODELING OF PERIODONTITIS AGAINST THE BACKGROUND OF ALIMENTARY VITAMIN D DEFICIENCY

In Ukraine, the health of children and adolescents deteriorates every year. Along with the deficiency of vitamin D in the development of a number of children's diseases, including dental ones, an important role is played by the lack of nutrients in the child's body: calcium, phosphorus, magnesium, proteins, other vitamins (C, A, group B) and minerals, the immaturity of the endocrine systems, which regulate the processes of osteogenesis, transport mechanisms and other important exchange reactions. Phosphorus-calcium exchange is affected by the presence of vitamin D, which plays an important role in metabolism, therefore it is necessary for the development of the child. At the same time, calcium activates the action of some enzymes and hormones. Phosphorus deficiency leads to an excess of calcium in the body. The development of a complex of support for the treatment of dental diseases in children against the background of vitamin D deficiency is an urgent task of modern dentistry. **Purpose of the study.** Experimental evaluation on rats, against the background of a model of alimentary vitamin D deficiency, changes in biochemical indicators of blood serum and alveolar process under the influence of developed therapeutic and preventive measures. **Materials and methods of research.**

*In the experimental work, the following drugs were used: Mumiyo gel (Ukraine, Ukraine), "Strong teeth" (VTP Pharmakom, Ukraine), Aquadetrim vitamin D3 (Medana Pharma S.A., Poland). The study was conducted on 36 white Wistar rats of both breeds, which were divided into 3 groups. The content of total calcium and total vitamin D was determined in blood serum. Biochemical parameters of calcium (mmol/kg) and phosphorus (mmol/kg) concentration were determined in homogenates of jaw bone tissue. The STATISTICA 6.1 computer program was used for statistical processing of the obtained results. to assess their reliability and measurement errors. **Conclusions.** As a result of experimental studies, we obtained data that indicate a positive effect of the treatment-prophylactic complex on the biochemical indicators of blood serum and bone tissue homogenates of rats that were on a D-deficient diet. The appointment of vitamin D3 significantly improves the determined indicators. That is, we can say that the proposed LPK can be recommended as a prophylactic tool for comprehensive prevention of periodontal diseases.*

**Key words:** *experiment, vitamin D deficiency, biochemical parameters of blood serum, alveolar process, prevention.*

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я недостатність вітаміну D на сьогодні має характер пандемії. Дефіцит та недостатність вітаміну D в даний час розглядається як глобальна проблема не тільки через поширеність, а й у зв'язку з участю вітаміну D у регуляції експресії генів, асоційованих з численними фізіологічними процесами в організмі людини [1; 2].

Вітамін D, який надходить з їжею або утворюється в організмі в процесі ендogenous синтезу в результаті двох послідовних реакцій гідроксилювання біологічно малоактивних прегормональних форм, піддається перетворенню в активні гормональні види: найбільш важливий, якісний але і кількісно значущий – 1,25-дигідроксिवітамін D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), так званий D-гормон (кальцитріол), і мінорний – 24,25 (OH)<sub>2</sub>D [3; 4].

Класична роль 1,25(OH)<sub>2</sub>D у метаболізмі кальцію/кісток, а саме в регуляції кишкового всмоктування кальцію, реабсорбції кальцію нирками та мобілізації кальцію та фосфату з кісток, відома протягом десятиліть. З іншого боку, за останнє десятиліття про вітамін D публікувалось у середньому 3000 статей на рік завдяки новим висновкам щодо позаскелетних ефектів цього гормону [5]. Наявність вітаміну D впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, який відіграє важливу роль у метаболізмі, тому є необхідним для розвитку дитини [6]. Визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження з їжею, у зв'язку з чим, цей показник може використовуватися як маркер статусу забезпеченості вітаміном D [7].

Кальцій є одним з життєво необхідних мінералів, який бере участь більш ніж у 300 біологічно важливих процесах і реакціях, серед яких формування кісткової тканини (у тому числі щелепно-лицевих кісток), емалі та дентину зубів, забезпечення процесів скорочення м'язів, нервової та нервово-м'язової провідності; участь у коагуляції крові; зменшення проникності судин; регуляція кислотно-лужного стану організму; активація ферментів і ендокринних залоз [8]. Основними джерелами природного надходження кальцію в організм людини є їжа та питна вода.

Вміст мінеральних компонентів кісткової тканини кальцію, фосфору в нормі підтримується паратиреоїдним гормоном, кальцитріолом, кальцитоніном, естрогенами в жінок і андрогенами в чоловіків. Мінеральні компоненти альвеолярної кістки представлені 60% фосфорно-кислого кальцію (гідроксіапатит), 7% вуглекислого кальцію і близько 1,5% – фосфорно-кислого магнію. Крім того, у кістці є невелика кількість фтору, алюмінію, заліза й інших мікроелементів [9]. Для моделювання кісток опорного скелета необхідно достатнє споживання білків, макро- та мікроелементів. При дефіциті цих речовин сповільнюються чи порушуються процеси мінералізації альвеолярної кістки.

Встановлено, що із забезпеченням організму кальцієм пов'язані функціонально-адаптаційні можливості дітей, особливо в критичні періоди розвитку. Дезадаптаційні прояви розглядають як причину та одночасно ранню ознаку розвитку патології не лише на даному етапі, а й у подальші вікові періоди. Багатогранність функцій кальцію та значна поширеність цього елемента у організмі пояснює той факт, що дія будь-якого чинника, який викликає порушення кальцієвого гомеостазу, призводить до глибоких метаболічних розладів і захворювань [10]. За даними Міністерства охорони здоров'я України при добовій потребі 1200 мг кальцію, діти вживають його лише 400–550 мг.

Фосфор – це другий після кальцію елемент за кількістю вмісту його в кістках. Фосфор забезпечує підтримку рН-балансу, і йому відводиться провідна роль у діяльності центральної нервової системи. Ефективність дії фосфору в організмі багато в чому залежить від його збалансованості з кальцієм. Оптимальним вважається співвідношення кальцію і фосфору 2:1. Ступінь засвоєння кальцію залежить від наявності фосфору, магнію, вітамінів А, Е і особливо від вітаміну D та у співвідношенні з жирами.

Всього близько 15% кальцію та 60% фосфору абсорбується без участі вітаміну D. В свою чергу, активна форма вітаміну D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) взаємодіє з рецепторами вітаміну D (VDR), чим сприяє засвоєнню кальцію та фосфору в кишківнику до 30-40% і 80%, відповідно. Недостатність фосфору призводить до надлишку кальцію в організмі [11]. Таким чином, дефіцит та недостатність вітаміну D на сьогодні є однією з актуальних медичних та соціальних проблем, яка потребує комплексного підходу компетентних фахівців щодо вирішення питань профілактики, діагностики та лікування вітамін D-дефіцитних станів.

**Мета дослідження.** Надання експериментальної оцінки змін біохімічних показників сироватки крові та альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів на тлі моделі аліментарного дефіциту вітаміну D, під дією розроблених лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальні дослідження виконані відповідно до вимог Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою метою та Порядку

проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах з дотриманням біоетичних норм (наказ МОН України від 01.03.2012 № 249). Робота проведена в лабораторії біохімії та віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН України».

В експериментальних дослідженнях було використано 36 білих щурів лінії Wistar обох полів (двомісячні, маса 100±5 г). Контрольних тварин тримали на повноцінному раціоні віварію. Було сформовано 3 групи по 12 тварин. Кожна група включала 6 самок і 6 самців: 1 група – інтактні; 2 група (ДП) – відтворення моделі D-дефіцитного аліментарного пародонтиту; 3 група (ДП+ЛПК) – відтворення моделі та застосування лікувально-профілактичного комплексу. Для моделювання D-дефіцитного аліментарного пародонтиту щоденний раціон білих лабораторних щурів складав: мука пшенична – 43 г, крохмаль – 26 г, цукор – 15 г, сир з коров'ячого молока знежирений – 15 г, сіль поварська – 1 г, 0,02% розчин ЕДТА, вітамін А 48000 МО/кг корму розводили в 0,9 мл нерафінованої соняшникової олії і змішували з добовою порцією сиру [12].

В таблиці 1 представлено склад лікувально-профілактичного комплексу, який використовувався в експериментальному дослідженні.

Таблиця 1

Склад лікувально-профілактичного комплексу

Використовувані препарати	Діючі складові	Виробник	Механізм дії
гель «Муміє», 1 раз вдень щодня по 0,3 мл per os	настій золототисячника, настій ехінацеї, настій шавлії, муміє (пігулки), хлоргексидин 0,05%	лабораторія розробки і дослідження засобів гігієни ротової порожнини ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (Висновок державної санітарно- епідеміологічної експертизи № 1378/16 від 10.12.2019 р.).	протизапальні, адаптогенні, регенеруючі, остеотропні, антикоагулянтні властивості, збільшує швидкість саливації, має антибактеріальну, гемостатичну дію; є імуномодулятором
Дієтична добавка «Здоров'я» «Міцні зуби», по 10 мг/100 г щура щодня per os	листя волоського горіха (207,6 мг); вітамін D <sub>3</sub> (0,8 мг); вітамінний премікс (А, Е, С, В <sub>12</sub> , В <sub>2</sub> , нікотинамід, фолієва кислота та ін.) (0,1 мг); закис (оскид) магнію (16,5 мг), кальцій вуглекислий (50 мг).	ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна	протизапальний, бактерицидний ефект; загальнозміцнююча та імуностимулююча дія на організм. Джерело кальцію, магнію та вітаміну D
Аквадетрим вітамін D <sub>3</sub> водний розчин 10 мл, по 7,5–8,0 МОД/100 г щура per os	cholecalciferol; 1 мл (30 крапель) розчину містить: холекальциферола 15000 МЕ (1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D <sub>3</sub> );	Medana Pharma S. A., Польща	регулювання метаболізму кальцію та фосфатів, сприяє правильній мінералізації та зростанню скелета; бере участь у функціонуванні імунної системи, впливає на виробництво лімфокінів, активний антирахітичний фактор та ін.

Евтаназію тварин здійснювали на 60-й день досліджу під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця.

Для оцінки стану мінерального обміну і метаболізму кісткової тканини в сироватці крові визначали вміст загального кальцію та загального вітаміну D. У гомогенатах кісткової тканини щелеп (75 мг/мл 0,05 М буферу трис-НСІ, рН 7,5) визначали біохімічні показники концентрації кальцію та фосфору [13; 14; 15; 16].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань [17; 18]

**Результати та обговорення.** У таблиці 2 наведено результати визначення вмісту загального вітаміну D та концентрації кальцію в сироватці крові тварин. Проведені дослідження показали, що аліментарний дефіцит вітаміну D привів до достовірного зниження рівня загального вітаміну D у самців 2 групи на 62,8% ( $P_1 < 0,001$ ) і на 13% ( $P_1 < 0,001$ ), відповідно у самок, що свідчить про розвиток дистрофічних процесів у кістковій тканині щелеп щурів.

Після застосування лікувально-профілактичного комплексу протягом 60 діб, концентрація вітаміну D збільшилась на 71,8% ( $P_2 < 0,001$ ) у самців та на 54,2% ( $P_2 < 0,001$ ) у самок, що в 1,3 та

1,9 разів вище за вихідні показники в інтактній групі у самців та самок відповідно.

Концентрація кальцію в сироватці крові у самців групи 2 знизилася на 11% ( $P_1 < 0,002$ ), у самок – на 15,6% ( $P_1 < 0,001$ ). Зменшення концентрації кальцію у сироватці крові тварин після моделювання пародонтиту на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D<sub>3</sub>, є значним відхиленням, оскільки концентрація кальцію у крові є постійною гормонозалежною константою, що вказує на порушення мінерального обміну. Недостатнє надходження кальцію в організм і зниження концентрації його в крові стимулюють секрецію паратгормону, який збільшує вихід кальцію з кісткового депо.

Додавання в раціон препаратів ЛПК одноразово протягом 60 діб по 0,3 мл гелю «Муміє» в порожнину рота тварин, призвело до збільшення показників на 10,8% у самців ( $P_2 < 0,002$ ) та на 17,9% у самок ( $P_2 < 0,001$ ). Треба відзначити, що концентрація кальцію практично повернулась до показників інтактної групи (таблиця 2).

Проведені біохімічні дослідження альвеолярного відростка щурів підтверджують позитивний вплив ЛПК при пародонтиті на визначені показники. Застосування ЛПК, що містить вітамін D<sub>3</sub>, який є безпосереднім помічником засвоєння Са, призводить до нормалізації цих показників (таблиця 3).

Таблиця 2

**Біохімічні показники сироватки крові щурів з пародонтитом на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D та під впливом лікувально-профілактичного комплексу**

Групи тварин		Показники	
		вітамін D загальний, нг/мл	концентрація кальцію, ммоль/л
група 1 інтактна	самці, n=6	13,32±0,44	2,18±0,05
	самки, n=6	10,43±0,19 $P < 0,001$	1,99±0,03 $P < 0,001$
група 2 ДП	самці, n=6	4,96±0,18 $P_1 < 0,001$	1,94±0,04 $P_1 < 0,002$
	самки, n=6	9,07±0,28 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$	1,68±0,03 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
група 3 ДП+ЛПК	самці, n=6	17,58±0,22 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	2,15±0,05 $P_1 > 0,7$ $P_2 < 0,002$
	самки, n=6	19,81±0,52 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	1,98±0,06 $P < 0,02$ $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,001$

Примітка:

$P$  – показник достовірності відмінностей між самцями та самками;

$P_1$  – показник достовірності відмінностей із 1 групою (інтакт);

$P_2$  – показник достовірності відмінностей із 2 групою (пародонтит).

Таблиця 3

**Біохімічні показники альвеолярного відростка щурів з пародонтитом на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D та під впливом лікувально-профілактичного комплексу**

Групи тварин		Показники	
		концентрація кальцію, ммоль/кг	концентрація фосфору, ммоль/кг
група 1 інтактна	самці, n=6	4,69±0,18	1,38±0,08
	самки, n=6	4,74±0,15 P>0,6	1,41±0,05 P>0,6
група 2 ДП	самці, n=6	4,21±0,10 P <sub>1</sub> <0,02	1,03±0,07 P <sub>1</sub> <0,02
	самки, n=6	4,33±0,21 P>0,6 P <sub>1</sub> >0,6	1,16±0,10 P>0,3 P <sub>1</sub> <0,001
група 3 ДП+ЛПК	самці, n=6	4,59±0,12 P <sub>1</sub> >0,6 P <sub>2</sub> <0,02	1,50±0,05 P <sub>1</sub> >0,25 P <sub>2</sub> <0,001
	самки, n=6	4,55±0,15 P>0,7 P <sub>1</sub> >0,4 P <sub>2</sub> >0,4	1,47±0,06 P>0,7 P <sub>1</sub> >0,8 P <sub>2</sub> <0,02

Примітка:

P – показник достовірності відмінностей між самцями та самками;

P<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей із 1 групою (інтакт);

P<sub>2</sub> – показник достовірності відмінностей із 2 групою (пародонтит).

Таким чином, застосування ЛПК при пародонтиті на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> викликає збільшення мінеральної насиченості та підсилює інтенсивність кісткового обміну.

**Висновки.** У результаті експериментальних досліджень ми отримали данні, які свідчать про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу на біохімічні показники сироватки крові та кісткову тканину щурів, які знаходились на D-дефіцитному раціоні. Додаткове призначення вітаміну D<sub>3</sub> суттєво покращує визначені показники. Тобто ми можемо стверджувати, що запропонований ЛПК може бути рекомендовано у якості профілактичного засобу комплексної профілактики захворювань пародонту.

**Перспективи подальших досліджень.** Позитивний результат, отриманий при проведенні експериментальних досліджень потребує проведення подальших клінічних досліджень, для обґрунтування застосування запропонованого ЛПК в якості профілактичного засобу комплексної профілактики захворювань пародонту у дітей при нестачі та дефіциті вітаміну D. Особливу увагу потрібно приділити дозам препарату вітаміну D в залежності від віку дитини, та рівня відповідних лабораторних показників.

### Література:

1. Абатуров А.Є., Борисова Т.П., Кривуша О.Л. Лікування і профілактика недостатності і дефіциту

вітаміну D у дітей і підлітків. *Здоров'я дитини*. 2015. № 3(63). С. 73–78.

2. Ткач С.М., Паньків В.І., Паньків І.В. Сучасні погляди на метаболізм та біологічні ефекти вітаміну D. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022. № 18(2), С. 109–117 doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156.

3. Khammissa RAG., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018. № 2018. P. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>.

4. Botelho J., Machado V., Proença L., Delgado A.S., Mendes J.J. Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1471. doi: 10.3390/nu12051471

5. Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. № 453:14–21. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.016

6. Winzenberg T., Powell S., Shaw K. A., Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011. № 342. P. 7254–2.

7. Абатуров А.Е., Завгородня Н.Ю. Вітамін-D-залежна продукція антимікробних пептидів. *Здоров'я дитини*. 2012. № 1 (36). С. 105–112.

8. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017. № 82. P. 1–46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.

9. Безсмертний А.О. Роль препаратів кальцію в кістковому метаболізмі. *Український стоматологічний альманах*. 2002. № 4. С. 59–61.

10. Лучишин Н.Ю. Роль кальцію у забезпеченні адаптаційних можливостей дітей дошкільного віку. *Проблеми остеології*. 2014. Т. 17, № 3. С. 67–69.

11. Лазарук Т. Ю., Федів О. І. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 1(29). С. 96–100. doi: 10.26693/jmbs06.01.096.

12. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Ю.М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.

13. Горячковський О. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці: (Довідковий посібник). Одеса : Екологія, 2005. 616 с.

14. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу: метод. рекомендація / А. П. Левицький та ін. Київ : ГФЦ, 2005. 30 с.

15. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу (Методичні рекомендації) / О.В. Деньга та ін. Київ : Авіцена, 2005. 51 с.

16. Hart G.R., Furniss J.L., Laurie D., Durham S.K. Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab*. 2006. № 52(7–8). P. 335–43.

17. Голованова І. А., Белікова І. В., Ляхова Н. О. Основи медичної статистики : навч. посібник для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава, 2017. 113 с.

18. Майборода Р. С. Комп'ютерна статистика : підручник. Київ : ВПЦ Київський університет, 2019. 589 с.

### References:

1. Abaturon, A.E., Borisova, T.P., & Krivusha, O.L. (2015). Likuvannya i profilaktyka nedostatnosti i deficytu vitaminu D u ditej i pidlitkiv [Treatment and prevention of vitamin D deficiency and deficiency in children and adolescents]. *Zdorovja dytyny – Childs health*, 3(63), 73–78 [in Ukrainian]

2. Tkach, S.M., Pankiv, V.I., & Pankiv, I.V. (2022). Suchasni pogljady na metabolizm ta biologichni efekty vitaminu D. [Current views on the metabolism and biological effects of vitamin D]. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*, 18(2), 109–117 doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156 [in Ukrainian].

3. Khammissa, R.A.G., Fourie, J., Motswaledi, M.H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int.*, 2018, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>.

4. Botelho, J., Machado, V., Proença L., Delgado A.S., & Mendes J.J. (2020). Vitamin D Deficiency and Oral

Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 12(5), 1471. doi: 10.3390/nu12051471.

5. Carlberg, C. (2017). Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol Cell Endocrinol*, 453, 14–21. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.016.

6. Winzenberg, T., Powell, S., Shaw, K. A., & Jones, G. (2011). Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 342, 7254–2.

7. Abaturon A.E., & Zavgorodnja N.Ju. (2012). Vitamin-D-zalezna produkcija antymikrobnyh peptydiv [Vitamin-D-dependent production of antimicrobial peptides]. *Zdorovja dytyny – Childs health*, 1(36), 105–112 [in Ukrainian].

8. Song, L. (2017). Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem.*, 82, 1–46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.

9. Bezsmertnyj A.O. (2002). Rol preparativ kalciju v kistkovomu metabolizmi [The role of calcium preparations in bone metabolism]. *Ukrainskiy stomatologichniy almanakh – Ukrainian dental Almanac*, 4, 59–61 [in Ukrainian].

10. Luchyshyn, N.Ju. (2014). Rol kalciju u zabezpechenni adaptacijnyh mozhlyvostej ditej doshkilnogo viku [The role of calcium in ensuring the adaptive capabilities of preschool children]. *Problemy osteologii – Problems of Osteology*, T. 17, 3, 67–69 [in Ukrainian].

11. Lazaruk, T. Ju., & Fediv, O. I. (2021). Ocinka kalcij-fosforного obminu ta rivnja vitaminu d u pacijentiv z hronichnym pankreatytom ta hronichnym obstruktyvnym zahvorjuvannjam legen [Assessment of calcium-phosphorus metabolism and vitamin d levels in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyj zhurnal medycyny, biologii ta sportu – Ukrainian Journal of medicine, biology and sports*, 6, 1(29), 96–100. doi: 10.26693/jmbs06.01.096 [in Ukrainian].

12. Kozhemjakin Ju.M., Hromov O.S., Filonenko M.A., & Sajdetdinova G.A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendacii z utrymannja laboratornyh tvaryn ta robota z nymy* [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them]. Kyiv : Avicena [in Ukrainian].

13. Gorjachkovskij O. M. (2005). *Klinichna biohimija v laboratornij diagnostyci: (Dovidkovyj posibnyk)*. [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics: (Reference manual)]. Odessa : Ekologija [in Ukrainian].

14. Levyckij A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. & ta in. (2005). *Eksperymentalni metody doslidzhennja stymuljatoriv osteogenezu: metod. rekomendacija* [Experimental methods for the study of osteogenesis stimulants : Method. recommendations]. Kyiv : GFC [in Ukrainian].

15. Denga O.V., Sukmanskij O.I., Podorozhnaya R.P., Rossakhanova L.N., & i dr. (2005). *Eksperymentalni metody doslidzhennja stymuljatoriv osteogenezu (Metodychni rekomendacii* [Experimental methods for the study of osteogenesis stimulants (Guidelines)]. Kyiv : Avitsena [in Ukrainian].

16. Hart, G.R., Furniss, J.L., Laurie, D., & Durham, S.K. (2006). Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab.*, 52(7–8), 335–43.
17. Golovanova, I. A., Bjelikova, I. V., & Ljahova, N. O. (2017). *Osnovy medychnoi statystyky : navchalnyj posibnyk dlja aspirantiv ta klinichnyh ordynatoriv [Fundamentals of medical statistics : a textbook for graduate students and clinical residents]*. Poltava [in Ukrainian].
18. Majboroda, R. Je. (2019). *Kompjuterna statystyka : pidruchnyk [Computer statistics: textbook]*. Kyiv. VPC Kyivskij universytet [in Ukrainian].