

УДК 612.825

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023250-55>

Показники вітаміну D в сироватці крові пацієнтів із доброякісними та первинними злоякісними пухлинами й метастатичними ураженнями кісток

О. В. Дроботун^{1,2}, М. К. Терновий², М. М. Колотилов³

¹ КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3» Київської міської ради, Україна

² Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ

³ Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України, Київ

Participant in the process of normal bone remodeling is vitamin D, which, in addition, has anti-inflammatory (anti-cytokine), anti-proliferative and anti-tumor effects. Objective of the study is to assess the level of 25-hydroxyvitamin D₃ concentration in blood serum before the start of treatment in patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors, taking into account polymorbidity. Materials and methods. The following patients were included in the study: 21 patients with benign pelvic bone tumors; 52 patients with malignant tumors of the bones of the pelvis and lower limbs; 52 patients with metastatic tumors of the bones of the pelvis and lower limbs. The control group consisted of 22 practically healthy volunteers without chronic diseases. The content of vitamin D was determined by the immunochemiluminescence method. The results. The content of vitamin D in blood serum in patients with benign bone tumors is in the range from 22.4 to 29.6 ng/ml, with primary malignant tumors — from 7.8 to 15.9 ng/ml, with metastatic ones — from 13.8 to 15.5 ng/ml. There are no statistically significant differences between the histotypes of primary malignant bone tumors ($p > 0.05$). Conclusions. Polymorbidity statistically significantly increases vitamin D deficiency in patients with osteogenic sarcoma and patients with metastatic bone tumors ($p < 0.05$). According to the national classification of vitamin D content, patients with benign bone tumors have a suboptimal level of vitamin D, while patients with primary malignant and metastatic bone tumors have vitamin D deficiency. Key words: vitamin D, blood serum, bone tumors, polymorbidity.

Вітамін D є важливим регулятором процесу ремоделювання кісток і, крім цього, має протизапальну (антицитокінову), антипроліферативну та протипухлинну дії. Мета. Оцінити рівень 25-гідроксिवітаміну D₃ у сироватці крові хворих на доброякісні та первинні злоякісні пухлини й метастатичні ураження кісток з урахуванням поліморбідності. Методи. У дослідження включено: 21 пацієнт (вік 41–59 років) із доброякісними пухлинами кісток таза; 52 (вік 38–60 років) — зі злоякісними пухлинами кісток таза та нижніх кінцівок; 52 (вік 38–57 років) із метастатичними ураженнями кісток таза та нижніх кінцівок. Серед осіб із первинними злоякісними пухлинами та метастатичними ураженнями кісток майже всі мали супутні захворювання. Контрольна група — 22 волонтери без хронічних захворювань. Вміст вітаміну D визначали імунохемілюмінесцентним методом. Результати. Вміст вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із доброякісними пухлинами кісток дорівнював 22,4–29,6 нг/мл, із первинними злоякісними — 7,8–15,9 нг/мл, метастатичними ураженнями — від 13,8–15,5 нг/мл. Значущої відмінності рівнів вітаміну D у хворих на різні види первинних злоякісних пухлин не встановлено. У разі первинних злоякісних пухлин рівень вітаміну D був суттєво нижчим, ніж в осіб із доброякісними пухлинами. У жодного з хворих на ангіосаркому, хондросаркому або саркому Юїнга не встановлено достатній рівень вітаміну D. За умов коморбідних захворювань збільшувався дефіцит вітаміну D, але статистично значущі відмінності визначено лише для пацієнтів з остеогенною саркомою та метастатичними ураженнями кісток. Висновки. Практично в 100 % пацієнтів із первинними злоякісними пухлинами (12 гістотипів) і метастатичними ураженнями (4 гістотипи) кісток таза та нижніх кінцівок виявлено дефіцит вітаміну D у сироватці крові, із доброякісними пухлинами (6 гістотипів) — субоптимальний його рівень. За умов коморбідних захворювань встановлено суттєво більший дефіцит вітаміну D у пацієнтів з остеогенною саркомою та метастатичними ураженнями кісток.

Ключові слова. Вітамін D, пухлини кісток, метастатичні ураження кісток, поліморбідність

Вступ

Вітамін D — це загальний термін, який використовують для позначення вітаміну D₂ (ергокальциферолу) та вітаміну D₃ (холекальциферолу). Кальцидіол (25(OH)D) є основною циркулюючою формою вітаміну D і відображає його запаси в організмі. Період напіввиведення кальцидіолу дорівнює 14 дням. Біологічна дія вітаміну D реалізується активною формою гормону — кальцитріолом (1,25(OH)₂D₃). Його класичні ефекти визначають: обмін кальцію; синтез паратгормону; обмін фосфатів/кальцію в нирках; диференціацію та функціонування остеобластів й остеокластів. До неklasичних ефектів кальцитріолу належать: антипроліферативні, антибактеріальні, протизапальні (антицитокінові), імуномодулюючі, нормоглікемічні (інсулін), антидепресивні, аналгетичні, анаболічні, ліполітичні, органопротективні, гіпотензивні, а також регуляція апоптозу й ангіоногенезу [1].

Активність кальцидіолу (25(OH)D₃) у 1000 разів менша, ніж кальцитріолу, проте ефекти — схожі, оскільки концентрація кальцидіолу в сироватці крові вища — 30 мкг/л [2]. Саме цей метаболіт найбільше доказово асоційований із показниками здоров'я кісткової тканини та є єдиним інформативним біохімічним маркером статусу вітаміну D в організмі людини. Прийом препаратів вітаміну D більшою мірою підвищує рівні 25(OH)D [1, 2].

Антипроліферативна, антиапоптична й антинеоангіогенна дії 25(OH)D дають змогу розглядати вітамін D як стероїдний гормон з онкостатичною й онкопрофілактичною властивістю. Показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку раку через регуляцію експресії генів, асоційованих із пухлиною [3], із вищою частотою скелетних подій і несприятливішим прогнозом; високою смертністю у хворих на рак молочної та передміхурової залоз [4]. Вплив вітаміну D на зростання пухлини кістки частково пов'язаний із посиленням ремоделювання кістки, але також прямою дією вітаміну D на ракові клітини. Зокрема, продемонстровано, що вітамін D безпосередньо регулює проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин у багатьох тканинах, включаючи злоякісні пухлини [5]. Виходячи з цього, цілком логічними вбачаються дослідження щодо визначення вмісту вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів із первинними злоякісними пухлинами та метастатичними ураженнями кісток [6] без урахування поліморбідності [7].

Мета: оцінити рівень концентрації 25-гідроксивітаміну D₃ у сироватці крові хворих на доброякісні та первинні злоякісні пухлини та метастатичні ураження кісток з урахуванням поліморбідності.

Матеріал і методи

До дослідження включені групи пацієнтів:

– 1-ша (контрольна) — 22 практично здорових добровольців без хронічних захворювань віком від 36 до 55 років;

– 2-га — 21 особа з доброякісними пухлинами кісток таза, вік від 41 до 59 років до лікування;

– 3-тя — 52, зі злоякісними пухлинами кісток таза та нижніх кінцівок, вік від 38 до 60 років до лікування;

– 4-та — 52, із метастатичними ураженнями кісток таза та нижніх кінцівок, вік від 38 до 57 років до лікування. Дослідження проведено в м. Київ.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження: вік від 36 до 60 років, відсутність остеопорозу та больового синдрому, нормальна функція нирок (допустимий рівень перевищення верхньої межі референтних значень креатиніну не більше ніж 2,5) та печінки (біохімічні показники білірубіну, АЛТ, АСТ не більші за верхню межу норми понад у 2,5 разу), загальносоматичний статус за шкалою Карновського не нижчий за 80 %; індекс маси тіла — 18,5–25 кг/м²; поліморбідність.

Пацієнти 3-ї та 4-ї груп мали коморбідні захворювання: артеріальну гіпертензію, виразкову хворобу, остеоартроз, артрит, цукровий діабет 2, холецистит, коронарний атеросклероз, ішемічну хворобу серця, наслідки інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. У межах методології [8] поліморбідність класифікували за кількістю клінічно оформлених захворювань: рак + 1; рак + 3. Серед обстежених практично були відсутні особи з первинними злоякісними пухлинами та метастатичними ураженнями кісток без супутніх захворювань.

Критерії виключення хворих із дослідження: тяжкий стан (індекс Карновського нижчий за 50 %), психічні захворювання в анамнезі, ознаки ниркової або печінкової недостатності (рівень АЛТ/АСТ понад 100 од/л; креатиніну — понад 220 мкмоль/л), низькі гематологічні показники (гемоглобін нижче за 90 г/л, початкова кількість лейкоцитів менша за 3 000, тромбоцитів — менша за 50 000 у периферичній крові), активний інфекційний процес; порушення ритму серця, використання для знеболювання наркотичних аналгетиків, рутинний прийом харчових добавок із вітаміном D або препаратів,

які впливають на обмін кісток (кальцій, аналоги паратгормону або бісфосфонати).

Діагноз встановлювали на підставі клінічного огляду, анамнезу, рентгенологічних обстежень (рентгенограми, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії та ін.) та гістопатологічного висновку.

Вміст вітаміну 25(OH)D (25-гідроксикальциферолу) у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на автоматичному аналізаторі ARCHITECT 25-OH Vitamin D Controls. Межа виявлення — 2,1 нг/мл, коефіцієнт варіації всередині аналізу — 5,2 %, коефіцієнт варіації між аналізами — менше ніж 7 %. Стратифікацію хворих (додатково до дизайну дослідження) проводили за класифікацією вмісту вітаміну D [9]: дефіцит — менше ніж 20 нг/мл (50 нмоль/л), субоптимальний рівень — 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), оптимальний (цільовий статус) — 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л), високий вміст — 50–100 нг/мл (125–250 нмоль/л), небезпечний рівень — понад 100 нг/мл (250 нмоль/л). Кров забирали натще о 7 год ранку, перед діагностичними процедурами та прийомом лікарських препаратів.

Усі пацієнти взяли участь у дослідженні після підписання інформованої згоди на проведення запланованих клінічних, радіологічних, лабораторних та терапевтичних заходів. Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінкській декларації Всесвітньої медичної асоціації – «Етичні засади медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО), розглянуто та ухвалено на засіданні лікарської етичної комісії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3» (протокол № 3 від 16.06.2023).

Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної статистики. Розраховували значення середньої арифметичної (С), середньоквадратичної (стандартної) помилки, середньої арифметичної (m). Значущими відмінності середніх величин у парних порівняннях, оцінені за t-критерієм Стьюдента, вважали за $p < 0,01$.

Результати та їх обговорення

Результати визначення вмісту вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із доброякісними та первинними злоякісними пухлинами, метастатичними ураженнями кісток подано в табл. 1, 2 та 3.

Відповідно до вітчизняної класифікації вмісту вітаміну D [9] у хворих на доброякісні пухлини кісток виявлено субоптимальний його рівень, на первинні злоякісні пухлини та метастатичні ураження — дефіцит. Визначено значущі відмінності

рівнів вітаміну D між пацієнтами з первинними злоякісними пухлинами та метастатичними ураженнями кісток порівняно з випадками доброякісних пухлин. Зокрема, у пацієнтів із первинними злоякісними рівень вітаміну D був суттєво нижчим, ніж в осіб із доброякісними пухлинами. У жодного з хворих на ангіосаркому, хондросаркому або саркому Юїнга не встановлений достатній рівень вітаміну D. Це вказує на можливість існування зв'язку між низьким рівнем вітаміну D та виникненням чи прогресуванням первинних злоякісних пухлин і метастатичних уражень кісток.

Таблиця 1

Вміст вітаміну D у сироватці крові у хворих з доброякісними та первинними злоякісними пухлинами кісток

Класифікація пухлини	Кількість пацієнтів	Вміст вітаміну D, нг/мл
Доброякісні пухлини		
Аневризмальна кісткова кіста	5	23,5 ± 2,1
Гігантоклітинна пухлина кістки	4	24,1 ± 2,3
Остеома	3	27,2 ± 2,4
Хондробластома	3	28,7 ± 2,3
Остеобластома	3	29,6 ± 2,3
Лейоміома	3	22,4 ± 1,9
Злоякісні пухлини		
Хондросаркома	9	9,8 ± 1,2
Остеогенна саркома	8	13,6 ± 1,4
Саркома Юїнга	6	8,5 ± 1,1
Параостальна остеосаркома	5	9,2 ± 1,2
Фібросаркома	4	10,1 ± 1,1
Злоякісна лімфома (первинна неходжкінська лімфома)	4	15,9 ± 1,7
Солітарна плазмоцитома кістки	3	14,7 ± 1,6
Злоякісна гігантоклітинна пухлина кістки	3	12,4 ± 1,3
Ангіосаркома	3	7,8 ± 0,9
Періостальна остеосаркома	3	8,3 ± 0,9
Адамантинома	2	11,2 ± 1,1
Епітеліоїдна гемангіоендотеліома	2	9,6 ± 1,1

Таблиця 2

Вміст вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із метастатичними ураженнями кісток

Первинний осередок	Кількість пацієнтів	Вміст вітаміну D, нг/мл
Рак предміхурової залози	18	13,8 ± 1,5
Рак молочної залози	15	14,4 ± 1,6
Рак легенів	11	15,5 ± 1,3
Рак нирок	8	14,1 ± 1,4

Таблиця 3

Залежність вмісту вітаміну D (нг/мл) у сироватці крові пацієнтів залежно від поліморбідності

Пухлина	Кількість пацієнтів (рак +1) + (рак +3)	Поліморбідність	
		рак +1	рак +3
Первинні злоякісні пухлини			
Хондросаркома	5 + 4	11,2 ± 0,8	8,4 ± 0,9
Остеогенна саркома	4 + 4	17,1 ± 1,2	10,1 ± 0,9
Саркома Юїнга	3 + 3	8,7 ± 0,8	7,3 ± 0,8
Метастатичні пухлини			
Рак ПсЖ	8 + 10	15,1 ± 1,1	12,5 ± 1,1
Рак молочної залози	7 + 8	16,2 ± 1,1	12,6 ± 0,9
Рак легенів	5 + 6	17,3 ± 1,2	13,7 ± 1,1
Рак нирок	3 + 5	17,2 ± 1,1	11,1 ± 0,9

Показало, що за умов коморбідних захворювань збільшується дефіцит вітаміну D, але статистично значущі відмінності встановлено лише для пацієнтів з остеогенною саркомою та метастатичними ураженнями кісток ($p < 0,05$).

Обговорення

Результати дослідження підтверджують феномен дефіциту вітаміну D у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини кісток на більшій кількості гістологічних типів пухлин на прикладі північної широти м. Київ (50°27' північної широти).

Для порівняння: за найбільш представницькими даними [6] вміст вітаміну D у сироватці крові 32 пацієнтів метастазами в кістки становить у середньому 13,9 нг/мл (без вказівки первинного вогнища).

Визначення вмісту вітаміну D в сироватці крові має певні обмеження, які необхідно взяти до уваги. Виявлені в наших пацієнтів показники рівнів вітаміну D можна порівнювати лише з такими в осіб, які мешкають у порівнянних за ультрафіолетовим індексом широтах, наприклад, у Парижі (48°51' північної широти), Сітлі (47°37'), Калгарі (51°3'), Ванкувері (49°15'). Повний діапазон референтних значень для 25(OH)D не оптимізований, не визначено його верхню межу (відсутні надійні біомаркери для визначення рівнів вітаміну D для неklasичних ефектів, які мають бути вищими за кісткові) [10–12]. Крім того, нині немає міжнародного консенсусу щодо конкретного рівня 25(OH)D у сироватці, який слід вважати недостатнім або дефіцитним [11, 12]. За дієтними нормами споживання кальцію та вітамінів Інституту медицини США класифікації вмісту вітаміну D у сироватці крові має такий вигляд:

ризик дефіциту — менш ніж 12 нг/мл, ризик недостатнього споживання — 12–19 нг/мл, достатнє споживання — 20–50 нг/мл [13].

Зауважимо, що з використанням стандартних тестів неможливо відрізнити молекули 25(OH)D₃ і 3-епі-25(OH)D₃ у крові [14]. Тому отримані значення 25(OH)D₃ можуть бути завищені на 0,1–4,5 нг/мл за рахунок 3-епі-25(OH)D₃.

Аналізуються питання щодо впливу низького рівня вітаміну D на зростання ризику розвитку раку та різних патологічних процесів в організмі та смерті [15]. Відомо, що цей нутрієнт пригнічує процес гліколізу, який необхідний пухлинним клітинам для енергетичного балансу, зростання та виживання. Блокуючи гліколітичні ферменти, вітамін D суттєво знижує споживання глюкози, активує апоптоз, у такий спосіб зменшуючи життєдіяльність ракових клітин [10]. Визначено недостатність/дефіцит вітаміну D у більшості пацієнтів із вперше виявленим раком молочної залози. Дефіцит чи недостатність вітаміну D може бути патофізіологічно пов'язані з розвитком чи прогресуванням захворювання [4].

Метастази в кістки мають руйнівні наслідки, що призводять до патологічних переломів, синдрому хронічного болю, небезпечної для життя гіперкальціємії та синдромів компресії нервів, значного зниження якості життя. Збільшення рівня поліморбідності асоціюється зі зменшенням рентгенівської щільності та збільшенням гетерогенності губчастої та компактної кісток (закономірність достовірна, $p < 0,01$) у низьці: практично здорові особи, пацієнти з доброякісними пухлинами, злоякісними пухлинами, метастатичними ураженнями [16]. Реально всі злоякісні новоутворення можуть дати метастази спочатку в кістковий мозок. Найчастіше це характерно для раку молочної та

передміхурової залоз, легень і нирок. А метастазування у кістку є пізнім проявом метастазу з первинного вогнища зазначених новоутворень у кістковий мозок [17].

Висновки

Практично у 100 % пацієнтів із первинними злоякісними пухлинами (12 гістотипів) і метастатичними ураженнями (4 гістотипи) кісток таза та нижніх кінцівок виявлено дефіцит вітаміну D у сироватці крові, із доброякісними пухлинами (6 гістотипів) — субоптимальний його рівень.

За умов коморбідних захворювань установленно суттєво більший дефіцит вітаміну D ($p < 0,05$) у пацієнтів з остеогенною саркомою та метастатичними ураженнями кісток.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Lopez, A. G., Kerlan, V., & Desailoud, R. (2021). Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Annales d'endocrinologie*, 82(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.12.002>
- Rondanelli, M., Moroni, A., Zese, M., Gasparri, C., Riva, A., Petrangolini, G., Perna, S., & Mazzola, G. (2023). Vitamin D from UV-irradiated mushrooms as a way for Vitamin D supplementation: a systematic review on classic and nonclassic effects in human and animal models. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(3), 736. <https://doi.org/10.3390/antiox12030736>
- Feng, Q., Zhang, H., Dong, Z., Zhou, Y., & Ma, J. (2017). Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*, 96(45), e8613. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008613>
- Wu, X., Hu, W., Lu, L., Zhao, Y., Zhou, Y., Xiao, Z., Zhang, L., Zhang, H., Li, X., Li, W., Wang, S., Cho, C. H., Shen, J., & Li, M. (2019). Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 9(2), 203–219. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002>
- Chandler, P. D., Chen, W. Y., Ajala, O. N., Hazra, A., Cook, N., Bubes, V., Lee, I. M., Giovannucci, E. L., Willett, W., Buring, J. E., Manson, J. E., & VITAL Research Group (2020). Effect of Vitamin D₃ Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 3(11), e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25850>
- Horas, K., Maier, G., Jakob, F., Maus, U., Kurth, A., Jakuscheit, A., Rudert, M., & Holzapfel, B. M. (2017). High Prevalence of Vitamin D deficiency in patients with bone tumors. *Cancer investigation*, 35(8), 562–568. <https://doi.org/10.1080/07357907.2017.1351985>
- Williams, G. R., Deal, A. M., Lund, J. L., Chang, Y., Muss, H. B., Pergolotti, M., Guerard, E. J., Shachar, S. S., Wang, Y., Kenzik, K., & Sanoff, H. K. (2018). Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *The oncologist*, 23(4), 433–439. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0404>
- Siembida, E. J., Smith, A. W., Potosky, A. L., Graves, K. D., & Jensen, R. E. (2021). Examination of individual and multiple comorbid conditions and health-related quality of life in older cancer survivors. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 30(4), 1119–1129. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02713-0>
- Chekman, I. S., Gorchakova, N. A., Berezhnii, V. V., Davydiuk, A. V., & Roman'ko, M. R. (2017). Pharmacology of vitamin D. *Modern pediatrics. Ukraine*, (2), 28–36. <https://doi.org/10.15574/SP.2017.82.28> (in Ukrainian)
- Horas, K., van Herck, U., Maier, G. S., Maus, U., Harrasser, N., Jakob, F., Weissenberger, M., Arnholdt, J., Holzapfel, B. M., & Rudert, M. (2020). Does vitamin D deficiency predict tumour malignancy in patients with bone tumours? Data from a multi-center cohort analysis. *Journal of bone oncology*, 25, 100329. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100329>
- Maier, G. S., Horas, K., Kurth, A. A., Lazovic, D., Seeger, J. B., & Maus, U. (2015). Prevalence of Vitamin D deficiency in patients with bone metastases and multiple myeloma. *Anti-cancer research*, 35(11), 6281–6285.
- Maier, G. S., Weissenberger, M., Rudert, M., Roth, K. E., & Horas, K. (2021). The role of vitamin D and vitamin D deficiency in orthopaedics and traumatology—a narrative overview of the literature. *Annals of translational medicine*, 9(11), 942. <https://doi.org/10.21037/atm-21-779>
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (Eds.). (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US).
- Berger, S. E., Van Rompay, M. I., Gordon, C. M., Goodman, E., Eliasziw, M., Holick, M. F., & Sacke, J. M. (2018). Investigation of the C-3-epi-25(OH)D₃ of 25-hydroxyvitamin D₃ in urban schoolchildren. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 43(3), 259–265. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0334>
- Segal, E., Felder, S., Haim, N., Yoffe-Sheinman, H., Peer, A., Wollner, M., Shen-Or, Z., & Ish-Shalom, S. (2012). Vitamin D deficiency in oncology patients—an ignored condition: impact on hypocalcemia and quality of life. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 14(10), 607–612.
- Ternovoi, N. K., Kolotilov, N. N., Drobotun, O. V., Tuz, E. V., Ulyanchich, N. V., & Ternitskaya, Yu. P. (2019). Textural analysis of computer tomographic images of bone tissues: heterogeneity as an indicator of osseointegration (preliminary message). *Radiation diagnostics, radiation therapy*, (1), 43–50. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/ldlt_2019_1_7
- Jayarangaiah, A., Kemp, A. K., & Theetha Kariyanna, P. (2022). Bone Metastasis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

SERUM VITAMIN D IN PATIENTS WITH BENIGN, PRIMARY MALIGNANT AND METASTATIC BONE TUMORS

O. V. Drobotun ^{1,2}, M. K. Ternovy ², M. M. Kolotilov ³

¹ CNE «Kyiv City Clinical Hospital No. 3» of the Kyiv City Council, Ukraine

² R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine. Kyiv

³ Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kyiv

✉ Oleg Drobotun, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: olegdrobotun@gmail.com

✉ Mykola Ternovy, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: pr.n.terno@gmail.com

✉ Mykola Kolotilov, Prof. in Biol. Sci.: kolotiloff48@gmail.com