

# Можливості впровадження персоналізованої медицини на прикладі генетичних особливостей рецептора вітаміну D<sup>P</sup>

Л. О. Турова<sup>1</sup>, Т. А. Вежновець<sup>1</sup>, А. І. Курченко<sup>1</sup>, П. В. Копнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ПП «ПСМЛ «Ескулаб», м. Львів

У статті досліджено три поліморфні варіанти гена-рецептора вітаміну D VDR (rs1544410, rs4516035 і TaqI (rs731236) у 347 осіб, мешканців різних регіонів України, віком від 1 до 69 років. Результати продемонстрували варіабельність частот алелів та генотипів поліморфних варіантів VDR.

**Мета дослідження:** оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

**Матеріали та методи.** Визначення генотипу VDR відбувалось із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США). Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R.

**Результати.** Установлено, що носії певних генетичних варіантів гена VDR мають підвищений ризик виникнення дефіциту вітаміну D, що є надзвичайно важливим для вдосконалення персоналізованої профілактики недостатності вітаміну D.

**Висновки.** Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

**Ключові слова:** персоналізована медицина, рецептор вітаміну D, поліморфізм VDR.

## Possibilities of implementation of personalized medicine using the genetic features of the vitamin D receptor

L. O. Turova, T. A. Vezhnovets, A. I. Kurchenko, P. V. Kopnov

The article investigated three polymorphic variants of the VDR vitamin D receptor gene (rs1544410, rs4516035 and TaqI (rs731236) in 347 people from different regions of Ukraine, aged from 1 to 69 years. The results showed variability in the frequencies of alleles and genotypes of VDR polymorphic variants.

**The objective:** based on the data of genetic studies, to evaluate the variation of genotypes of VDR – the vitamin D receptor gene in the Ukrainian population.

**Materials and methods.** VDR genotype was determined using the polymerase chain reaction (PCR) method and high-throughput exome sequencing (next generation sequencing – NGS) of a new generation on the Illumina's HiSeq device (made in the USA). Buccal epithelium and saliva served as material for genotyping. The obtained digital data were processed statistically in the R environment.

**Results.** It was established, that carriers of certain genetic variants of the VDR gene have an increased risk of vitamin D deficiency, which is extremely important for improving personalized prevention of vitamin D deficiency.

**Conclusions.** Identification of carriers of mutations in the VDR gene will improve the quality of diagnostics, which will make it possible to provide personalized prevention of vitamin D insufficiency and deficiency and pathologies associated with this gene, as well as to stratify the population by risk groups at the preclinical stage.

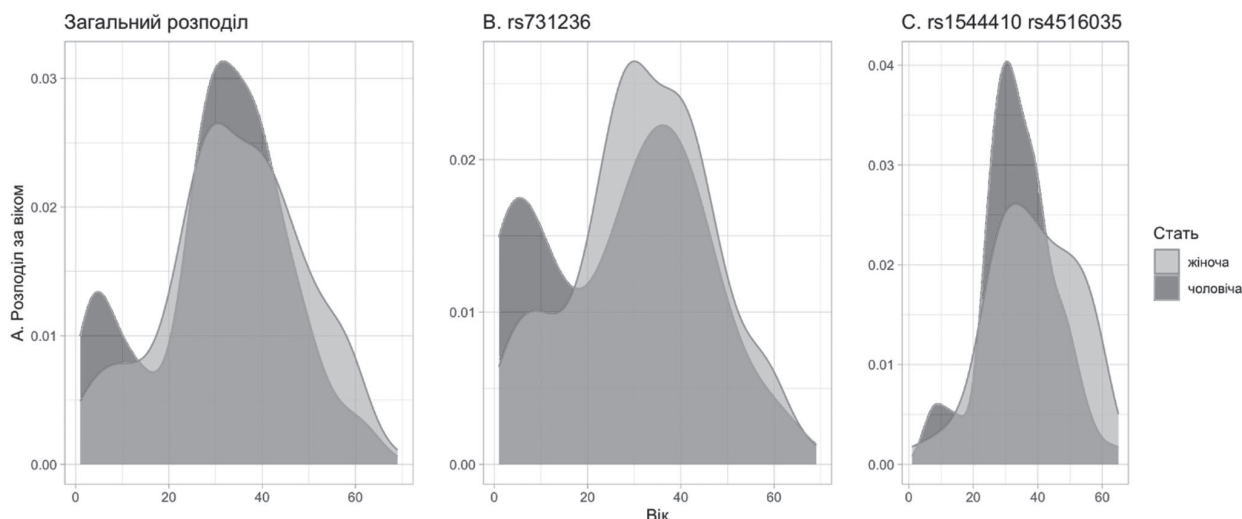
**Keywords:** personalized medicine, vitamin D receptor, VDR polymorphism.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, в Україні 81,8% населення мають дефіцит вітаміну D, недостатність – 13,6% і лише у 4,6% популяції рівень вітаміну D у межах норми [1]. Дефіцит вітаміну D асоціюється з широким спектром захворювань, включаючи серцево-судинні, нервово-м'язові, метаболічні розлади, а також з аутоімунними захворюваннями та сприйнятливістю до інфекційного процесу, репродуктивною та онкопатологією [2–7].

Доведена роль рецептора вітаміну D (vitamin D receptor – VDR) у забезпеченні багатьох фізіологічних функцій людини, включаючи регуляцію імунної відповіді, остеогенез, протеостаз, контроль апоптозу,

епігенетичну та регуляцію експресії майже 3000 генів, що становить 10% геному людини [7–10]. Через VDR вітамін D впливає на зменшення вираженості системного запалення, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції та інших патогенетичних процесів, пов'язаних із вікзалежними захворюваннями [11, 12].

Ген VDR контролює роботу однойменного рецептора, розташований на хромосомі 12 (12q13.11) і має понад 900 алельних варіантів у локусі VDR [13]. Рецептор вітаміну D (VDR), член суперсімейства ядерних рецепторів – регуляторів транскрипції, відіграє вирішальну роль у функціонуванні організму через



**Рис. 1. Розподіл учасників дослідження за віком і варіантом поліморфізму (праворуч – за rs1544410 і rs4516035, ліворуч – за rs731236)**

плейотропну дію і експресію VDR у різних тканинах організму [14].

Поліморфізм гена VDR модифікує активність рецептора VDR і впливає на ступінь реакції організму дозациєю вітаміну D, що обов'язково потрібно враховувати при персоналізованому призначенні [15]. Дослідження поліморфних варіантів рецептора цього вітаміну дозволить визначити плейотропний вплив на організм та нові потенційні терапевтичні напрямки і перспективу для можливостей прогнозування розвитку певних захворювань.

**Мета дослідження:** оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

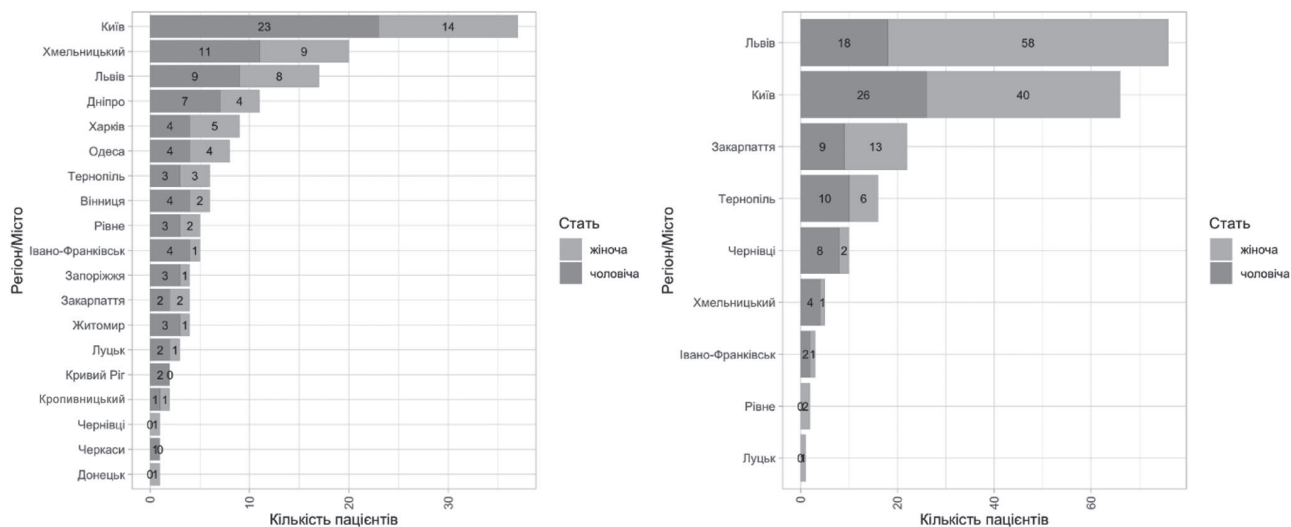
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений молекулярно-генетичний аналіз трьох поліморфізмів гена VDR – BsmI (rs1544410), GATA

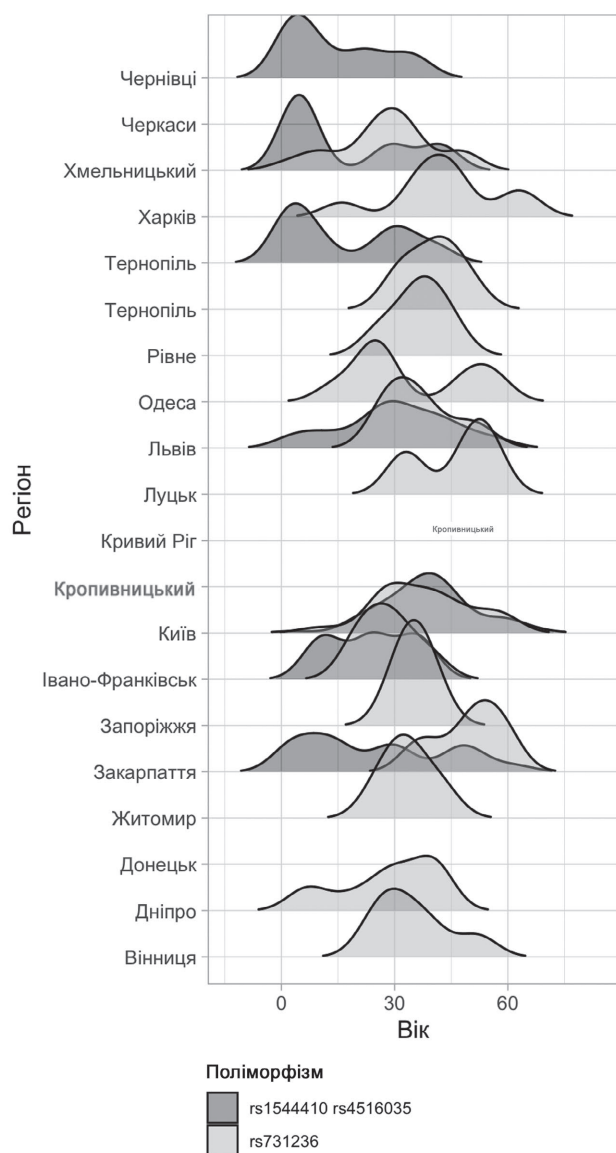
(rs4516035) та TaqI (rs731236) у 347 жителів з різних регіонів України віком від 1 до 65 років (середній вік – 36 років). Визначення генотипу VDR TaqI (rs731236) проводили із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – у 201 особи та BsmI (rs1544410), GATA (rs4516035) – із застосуванням високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США) – у 146 осіб. Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R ([github.com link](https://github.com)).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежена когорта є гендерно збалансованою – 53% жінок. На рис. 1 наведений розподіл учасників дослідження за віком та статтю.



**Рис. 2. Територіальний розподіл учасників дослідження поліморфізму (ліворуч за rs1544410 і rs4516035, праворуч – rs731236)**



**Рис. 3. Вікова структура залежно від регіону і досліджуваного поліморфізму**

Територіальний розподіл учасників дослідження за віком є нормальним (Shapiro test:  $W = 0,98513$ ,  $p\text{-value} = 0,1173$ ), проте гендерно не збалансований – 30% жінок. Найбільше респондентів, у яких був виявлений поліморфізм TaqI (rs731236), проживали на території Львівської, Київської та Закарпатської областей (рис. 2).

Вікова структура учасників дослідження залежно від регіону і досліджуваного поліморфного варіанта представлена на рис. 3.

Розподіл за алелями наведений на рис. 4. За алелями TaqI (T/C) (rs731236) у групі найчастіше фіксували: гомозиготи CC – 49,25%, з них у жінок – 31,34%, у чоловіків – 17,91%; гетерозиготи TC/CT – 44,28% (у жінок – 26,37%, у чоловіків – 17,91%). Рідше виявляли варіанти гомозигот TT – 6,47% (у жінок – 3,98%, у чоловіків – 2,49%).

Загалом розподіл алелів зберігається подібним і для жінок, і для чоловіків.

Вікова структура результатів залежно від поліморфного варіанта і віку наведена на рис. 5.

На рис. 5 наочно продемонстровано зменшення кількості диплотипів TT для алеля TaqI rs731236 з віком, що може свідчити про більш високу частоту виявлення ризик-алеля.

Досліджуючи BsmI(rs1544410)-поліморфізм, було визначено переважання гетерозиготного варіанта AG – 45,20% (у жінок – 18,49%, у чоловіків – 26,71%); частка гомозигот за алелем GG дорівнює 37,67% (у чоловіків – 21,23%, у жінок – 16,44%), за алелем AA – 17,81% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 7,53%).

Досліджуючи структуру за алелями GATA(rs4516035)-поліморфізму, було визначено переважання гетерозиготного варіанта TC – 54,79% (у жінок – 23,97%, у чоловіків – 30,82%); частка гомозигот за алелем TT дорівнює 26,71% (у чоловіків – 17,12%, у жінок – 9,59%), за алелем CC – 18,49% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 8,22%).

Поліморфний варіант гена VDR є маркером порушення епігенетичної регуляції та предиктором багатьох захворювань.

Найбільш вивченими поліморфними варіантами гена VDR – рецептора вітаміну D є ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) і FokI (rs10735810). Зокрема, генетичні варіанти ApaI, TaqI та BsmI підвищують стабільність мРНК. FokI (rs10735810, також відомий як rs2228570) розташований в екзоні 2 і складається із нуклеотидної заміни C > T: нуклеотид T також позначається як алель «F», тоді як нуклеотид C визначається як алель «G». Наявність сайту «F» призводить до утворення вкороченого на три амінокислоти білка, який характеризується підвищеною транскрипційною активністю.

Існують два менш відомі поліморфізми, які розташовані вище і нижче за екзон 1, у промоторній ділянці гена VDR: Cdx2 (rs11568820) і GATA (rs4516035) відповідно, спричиняючи зниження активності промотора в рецептор [16–18].

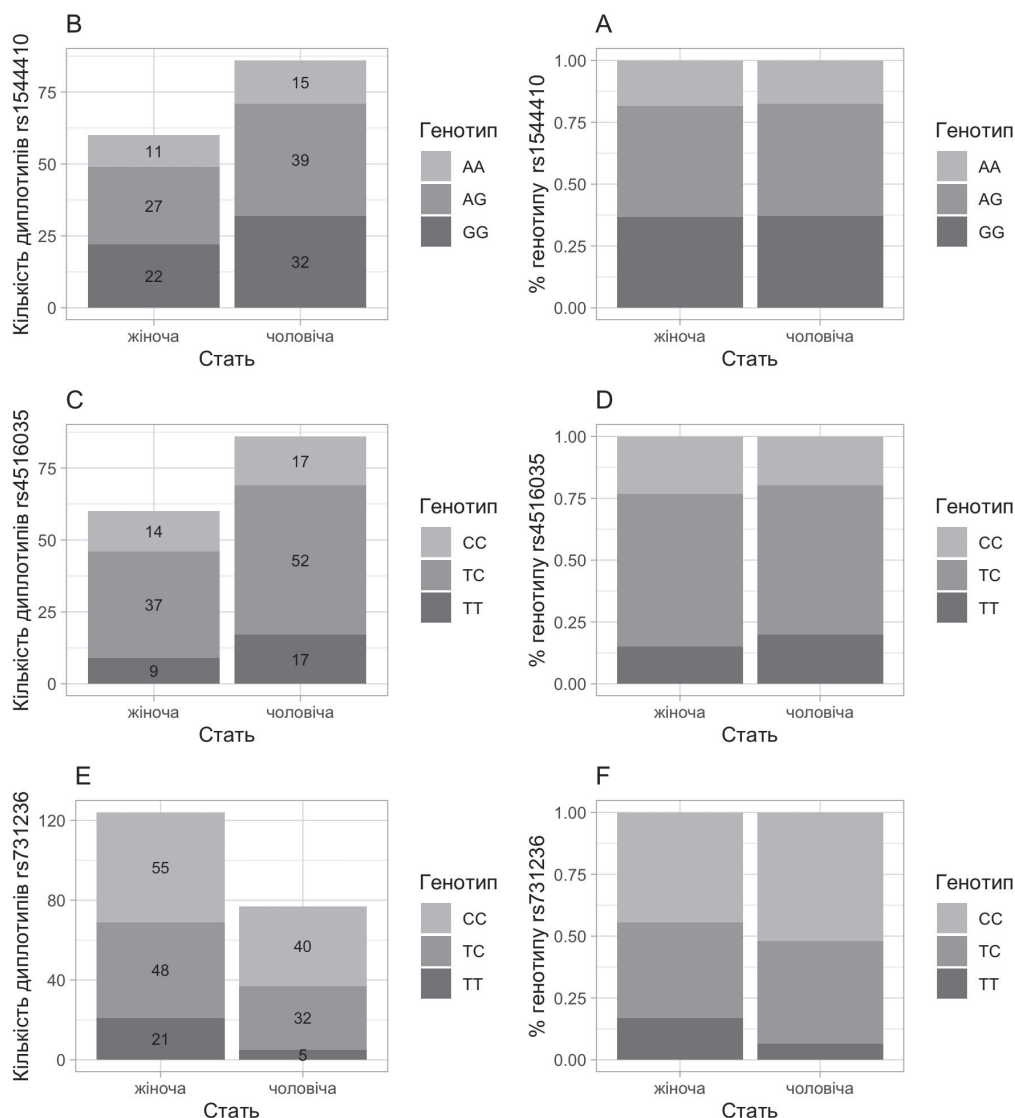
На рис. 6 наведені найчастіші поліморфні варіанти та їхній вплив на виникнення патологічних станів і захворювань.

Поліморфізм GATA (rs4516035), генотип CC/CT асоціюється зі зниженим рівнем циркулюючого 25(OH)D та підвищеною потребою в екзогенному вітаміні D [19].

Поліморфізм BsmI (rs1544410) розташований в інtronі 8 гена та складається з нуклеотидної заміни A > G; нуклеотид A відповідає алелю B, а нуклеотид G відповідає алелю b. Цей поліморфізм впливає на стабільність транскриптів та взаємодію з геном CYP24A1 [11].

В окремих дослідженнях продемонстрований асоційований вплив поліморфізму BsmI, зокрема алеля A, на рівень забезпеченості вітаміном D з підвищеним ризиком низької щільності кісткової тканини [20, 21].

TaqI (rs731236) розташований в екзоні 9 гена VDR і складається із заміни T > C. Нуклеотид T визначається як алель «T», тоді як нуклеотид C відповідає



**Рис. 4. Розподіл учасників за досліджуваними алелями та статтю**

алелю «t». Цей поліморфізм виникає в острівці CpG, що впливає на статус метилювання [14]. Варіантний алель (Tt+tt) поліморфізму TaqI асоційований з кращою відповіддю на дотації вітаміну D ( $p = 0,02$ ) [13].

### ВИСНОВКИ

У носіїв поліморфного варіанта GATA (rs4516035) гена-рецептора вітаміну D переважали генотиipi TC – 54,79% та CC – 18,5%. За даними літератури відомо, що дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля C, відповідно ці варіанти можуть зумовлювати підвищений ризик недостатності та дефіциту вітаміну D.

У нашому дослідженні поліморфного варіанта BsmI (rs1544410) переважали генотиipi AG – 46,21% та AA – 17,81%. За даними літератури, дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля A, що може пояснити дефіцит цього вітаміну в українській популяції.

Описана краща відповідь на дотацію вітаміну D частіше у гомозиготних пацієнтів за алелем T поліморфного варіанта TaqI (rs731236). Ми виявили перевагу генотипів CC – 49,25% та CT – 44,28%, а генотип TT мали лише 6,47% обстежуваних, що може свідчити про погану відповідь у носіїв цього поліморфного варіанта на дотацію вітаміну D.

Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

*Перспективою подальших досліджень* є оптимізація та персоналізована корекція дефіциту і недостатності вітаміну D з урахуванням генотипу пацієнта.

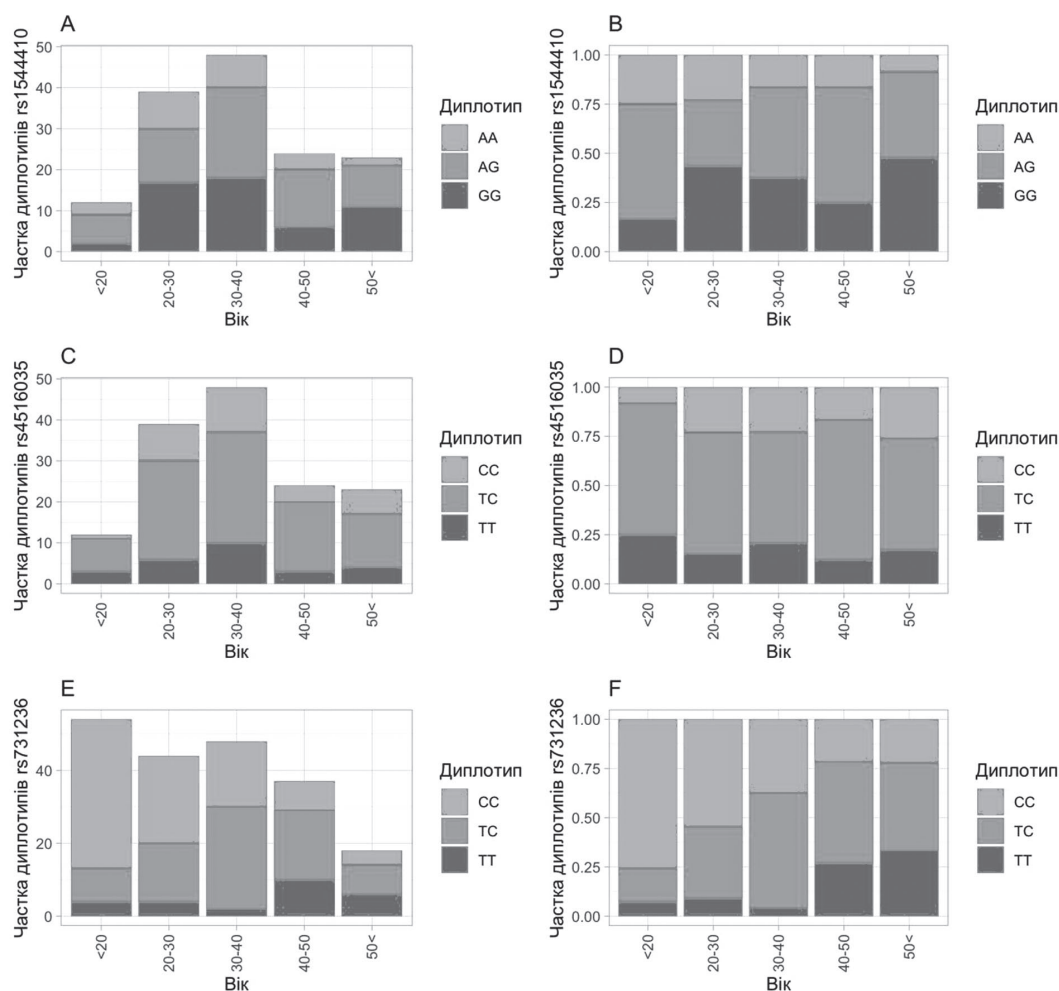


Рис. 5. Структура результатів за поліморфними варіантами та віком

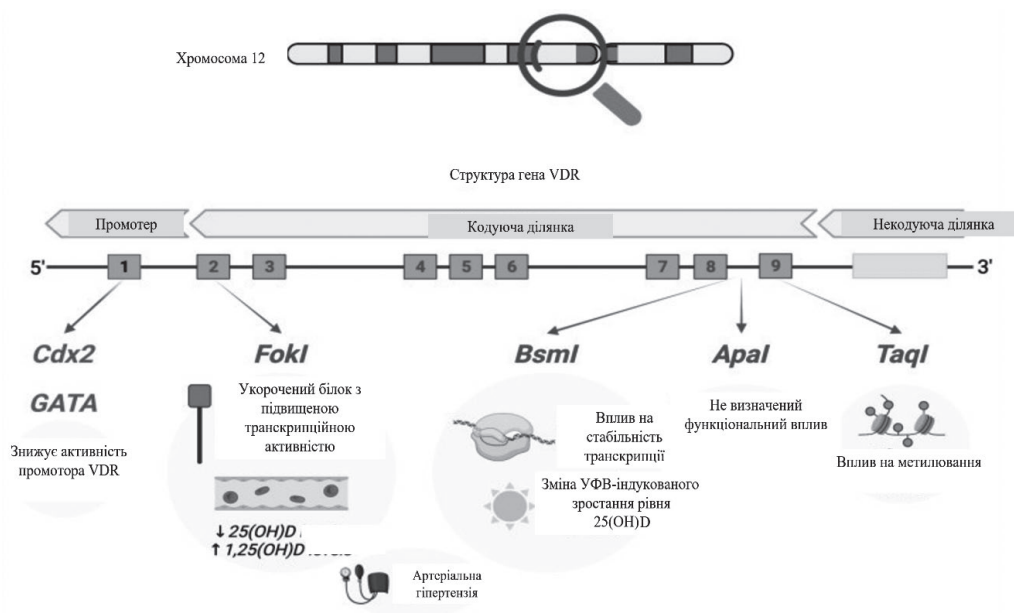


Рис. 6. Основні поліморфізми, що характеризують рецептор вітаміну D. Кожен з них зображено під відповідним ексоном (зазначені цифрами від 1 до 9), позначено чорними стрілками з наведеними дослідженими клінічними наслідками поліморфних варіантів VDR [14]



## Відомості про авторів

**Турова Людмила Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Turova\_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

**Вежновець Тетяна Андріївна** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

**Курченко Андрій Ігорович** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

**Копнов Павло Володимирович** – ПП «Перша соціальна медична лабораторія «Ескулаб», м. Львів. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

## Information about the authors

**Turova Lyudmila O.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Turova\_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

**Vezhnovets Tatiana A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

**Kurchenko Andrii I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

**Kopnov Pavlo V.** – Private Enterprise “First Social Medical Laboratory “Esculab”, Lviv. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Povoroznyuk W, Balatska NO. Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development. *Reprod Endocrinol.* 2013;13(5):7-13.
- Calagna G, Catinella V, Polito S, Schiattarella A, De Francisois P, D'Antonio F, et al. Vitamin D and Male Reproduction: Updated Evidence Based on Literature Review. *Nutrients.* 2022;14(16):3278. doi: 10.3390/nu14163278.
- Costanzo PR, Knoblovits P. Vitamin D and male reproductive system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;28(3):151-9. doi: 10.1515/hmbci-2016-0049.
- Rezayat AA, Asadpour AA, Yarahmadi A, Ahmadnia H, Hakkak AM, Soltani S. Association Between Serum Vitamin D Concentration with Spermogram Parameters and Reproductive Hormones Among Infertile Iranian Males: a Cross-sectional Study. *Reprod Sci.* 2022;29(1):270-6. doi: 10.1007/s43032-021-00771-4.
- Wang L, Lu H, Wang S, Liu H, Guo M, Bai H, et al. Vitamin D Receptor affects male mouse fertility via regulation of lipid metabolism and testosterone biosynthesis in testis. *Gene.* 2022;834:146589. doi: 10.1016/j.gene.2022.146589.
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-43.
- Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. *Drugs.* 2023;83(8):665-85. doi: 10.1007/s40265-023-01875-8.
- Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fphys.2014.00164.
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(4):662-7. doi: 10.3897/folmed.62.e50204.
- Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity-A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2022;14(20):4286. doi: 10.3390/nu14204286.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel).* 2019;8(2):30. doi: 10.3390/biology8020030.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics.* 2011;2(1):55-61. doi: 10.1007/s13148-011-0021-y.
- Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360.
- Volitan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes (Basel).* 2023;14(9):1691. doi: 10.3390/genes14091691.
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338:143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, Houston DK, Lohman K, Liu Y, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012;308(18):1898-905. doi: 10.1001/jama.2012.17304.
- d'Alésio A, Garabédian M, Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Marcell C, Lemaçon A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005;14(22):3539-48. doi: 10.1093/hmg/ddi382.
- Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A, Facchini S, Maurea N, Di Francia R, et al. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1090. doi: 10.3390/antiox11061090.
- Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001;16(7):1256-64. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1256.
- Pouresmaeili F, Jamshidi J, Azargashb E, Samangouee S. Association between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women. *Cell J.* 2013;15(1):75-82.
- Liao JL, Qin Q, Zhou YS, Ma RP, Zhou HC, Gu MR, et al. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies. *Genes Nutr.* 2020;15(1):20. doi: 10.1186/s12263-020-00679-9.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2024. – Дата першого рішення 28.10.2024. – Стаття подана до друку 27.11.2024

# БІОЕТИЧНІ НОРМИ

*Редакція журналу «Репродуктивне здоров'я жінки»  
керується правилами рекомендованими міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ICMJE).  
(Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)*

Роботи з використанням матеріалу людини мають відповідати Гельсінської декларації в редакції 2013 року. Протокол експерименту має бути затверджений локальним комітетом з біоетики і відповідати міжнародним стандартам. При неможливості повного дотримання зазначених норм автор повинен обґрунтувати зміну протоколу, затвердити його локальним комітетом з біоетики і вказати відповідні зміни в розділі Матеріали і методи.

Про досліди з лабораторними тваринами необхідно також повідомити про дотримання норм, стандартів та рекомендацій по роботі з тваринами, яких дотримувався автор:

Керівництво ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments - Дослідження на тваринах: звітування про експерименти in vivo);

Консенсусні рекомендації щодо авторської етики та добробуту для редакторів Міжнародної асоціації ветеринарних редакторів

Директиви ЄС 2010/63 / EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей.

При проведенні експериментів із залученням будь-яких матеріалів людського походження або участю донорів та/або пацієнтів, автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були ухвалені етичним комітетом установи або Національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень із участю лабораторних тварин. При проведенні експериментів із лабораторними тваринами необхідно зазначити, чи всі рекомендації комітету з біоетики були дотримані відповідно до національних і міжнародних стандартів з утримання та використання тварин.

Якщо наданий рукопис не включає ухвалення комітету з етики, він буде розглядатись відповідно до рекомендацій, розроблених Комітетом з етики наукових публікацій (COPE) – «Керівництво для редакторів: визначення якості досліджень, аудиту та оцінки послуг». Якщо наукове дослідження повинно мати ухвалення етичного комітету, автори повинні надати цю інформацію для продовження процесу обробки рукопису. Якщо необхідні документи не надаються, рукопис не буде опублікований.

Якщо дослідження не потребує ухвалення комітету з етики, авторів просять надати висновок комітету з етики або документ, який зазначає, що дослідження не потребує ухвалення комітету з етики відповідно до законодавства країни, де проводяться дослідження. Якщо автори надають або ухвалення, або документ, що підтверджує, що ухвалення комітету з етики не потрібне, процес обробки статті продовжується. Якщо автори не можуть надати такі документи, рукопис може бути відхиленим.

Висновок локального етичного комітету установи або Національної комісії з біоетики не включає того, що редактори можуть мати власну думку про відповідність проведених досліджень стандартам біоетики.

У статтях, що стосуються досліджень на людях, потрібно включати інформацію про згоду пацієнтів і добровольців брати участь у дослідженні, а також про отримання ними докладних роз'яснень про те, які процедури вони будуть проходити. Поінформована згода також повинна бути отримана при описі клінічних випадків.

Пацієнти мають право на недоторканність приватного життя. Будь-які медичні втручання, різновиди обстеження та лікування можуть проводитися тільки за умови отримання дозволу (поінформована добровільна згода) від пацієнта або його законного представника. У процесі підготовки статті до публікації у тексті, фотографіях або рисунках не повинні згадуватися персональні дані пацієнтів, якщо тільки вони не являють важливе наукове значення або пацієнт (батьки, опікун) не надає письмову згоду для публікації.

Підписана поінформована добровільна згода зберігається авторами в установі, де проводилось дослідження. Автори повинні сповістити редакцію журналу у письмовому виді про те, що вони отримали на зберігання письмову поінформовану згоду пацієнтів.

Вся інформація щодо питань проведення клінічних досліджень, експериментів на людях або тваринах, детальний опис відповідних процедур при проведенні досліджень, письмове ухвалення локального етичного комітету, отримання поінформованої згоди повинна бути описана у розділі «Матеріали і методи» статті.