

Фармакокинетический анализ препаратов витамина D для перорального приёма

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.^{1,2}, Фролова Д.Е.²,
Гришина Т.Р.², Лапочкина Н.П.²

¹ – Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново

Абстракт. В группе здоровых добровольцев (женщины 24-53 лет, $n = 12$) получены фармакокинетические кривые уровней 25(OH)D и 1,25(OH)D в крови для двух лекарственных форм масляный раствор – препарат Вигантол ($n = 6$) и жевательные таблетки – Ультра-Д ($n = 6$). Каждый препарат принимался однократно в дозе 10000 МЕ, затем в течение 6 часов проводились заборы крови. Проведён многокамерный и бескамерный фармакокинетический анализ собранных данных. Установлено, что оба препарата характеризуются сравнимыми показателями фармакокинетики. Например, для Ультра-Д бескамерный анализ позволил оценить значения $C_{\max} = 28 \pm 4$ нг/мл, $t_{\max} = 50 \pm 15$ мин, $C_{\text{last}} = 20 \pm 1$ нг/мл, $AUC_t = 8586 \pm 693$ нг/мл*мин, $MRT_t = 170 \pm 4$ мин, $L_z = 0,00087 \pm 0,0004$ мин⁻¹, $T_{1/2} = 15,5 \pm 7,2$ ч, $C_L = 7 \pm 2$ мл/мин, $V_d = 9,04 \pm 1,24$ л. При этом после приема жевательных таблеток площадь под кривой (показатель AUC_t), характеризующая биодоступность, оказалась достоверно выше. Это объясняется тем, что компоненты слюны ускоряют всасывание, так как солюбилизация молекул холекальциферола начинается уже в ротовой полости. Полученные значениями фармакокинетических параметров практически не зависели от возраста добровольцев. В то же время установлены достоверные корреляции фармакокинетических параметров с начальными уровнями 25(OH)D в крови. Многокамерный фармакокинетический анализ показал, что полученные фармакокинетические кривые с высокой степенью достоверности соответствуют многокамерной модели, включающей три компартмента: «ЖКТ», «центральное кровообращение» и «депо 25(OH)D».

Ключевые слова: холекальциферол; вигантол; Ультра Д; фармакокинетика; биосубстраты

Для цитирования:

Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е., Гришина Т.Р., Лапочкина Н.П. Фармакокинетический анализ препаратов витамина D для перорального приёма // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018; 2:XX-XX. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-100XX.

Pharmacokinetic analysis of drugs vitamin D for oral administration

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.^{1,2}, Frolova D.E.²,

Grishina T.R.², Lapochkina N.P.²

¹ – Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo

Abstract. In the group of healthy volunteers (women 24-53 years, $n = 12$) pharmacokinetic curves of levels 25(OH)D and 1,25(OH)D in the blood for two dosage forms of oil solution – the drug Vigantol ($n = 6$) and chewing tablets – Ultra-D ($n = 6$) were obtained. Each drug was taken once in a dose of 10,000 IU, then blood sampling was carried out for 6 hours. The multi-chamber and tubeless pharmacokinetic analysis of the collected data was carried out. It was found that both drugs are characterized by comparable indicators of pharmacokinetics. For example, for the Ultra-D tubeless analysis allowed us to estimate the values of $C_{\max} = 28 \pm 4$ ng/ml, $t_{\max} = 50 \pm 15$ min, $C_{\text{last}} = 20 \pm 1$ ng/ml, for other uses = 8586 ± 693 ng/ml*min, $MRT_t = 170 \pm 4$ min, $L_z = 0.00087 \pm 0.0004$ inch min⁻¹, $T_{1/2} = 15.5 \pm 7.2$ h, $C_L = 7 \pm 2$ ml/min, $V_d = 9.04 \pm 1.24$ L. Thus, after taking chewable tablets, the area under the curve (indicator for other uses) characterizing the bioavailability, was significantly higher. This is due to the fact that the components of saliva accelerate absorption, since the solubilization of molecules of cholecalciferol begins already in the oral cavity. The pharmacokinetic parameters obtained were practically independent of the age of the volunteers. At the same time, significant correlations of pharmacokinetic parameters with initial levels of 25(OH)D in blood were established. Multi-chamber pharmacokinetic analysis showed that the obtained pharmacokinetic curves with a high degree of confidence correspond to the multi-chamber model, which includes three compartments: "GI", "Central blood circulation" and "depot 25(OH)D".

Keywords: cholecalciferol; vigantol; Ultra D; pharmacokinetics; biosubstrates

For citations:

Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, Grichina TR, Lapochkina NP Pharmacokinetic analysis of drugs vitamin D for oral administration // *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2018; 2:XX-XX. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-100XX.

Введение

Низкая обеспеченность витамином D в любом возрасте ассоциирована с более ранним стартом и более тяжёлым течением многочисленных заболеваний, таких как остеопороз, рахит, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, деменция, повышенная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями и туберкулёзом, опухолевые заболевания, бесплодие и др. [1].

К настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов витамина D. Однако только два метаболита витамина D₃, а именно 25-гидроксивитамин D₃ («25(OH)D₃» или просто «25(OH)D») и 1,25-дигидроксивитамин D₃ («1,25(OH)2D₃» или «1,25(OH)2D») получили наибольшее внимание исследователей. Уровень 25(OH)D наиболее отчётливо ассоциирован с показателями здоровья [1–6], в то время как уровень 1,25(OH)2D₃ в крови является в каком-то смысле «низкоинформативным» маркером дефицита витамина D₃ и слабо коррелирует с уровнем 25(OH)D. Слабость корреляции между уровнем 25(OH)D и 1,25(OH)2D₃ обусловлена прежде всего тем, что 1,25(OH)2D₃ является высокоактивным стероидным гормоном, и его уровень жёстко регулируется посредством физиологических систем организма [7].

Восполнение потребности в витамине D является одним из важных резервов профилактики и лечения т. н. «болезней цивилизации» [8] и, кроме того, ряда инфекционных заболеваний (прежде всего туберкулёза). Компенсация витамина D осуществляется в подавляющем большинстве случаев препаратами на основе холекальциферола, предназначенными для перорального приёма, и контролируется по уровню 25(OH)D в крови. Фармакологические формы и фармацевтические композиции используемых препаратов существенно отличаются, что делает необходимым исследование их фармакокинетики. В настоящей работе изучены два препарата: масляный раствор холекальциферола (Вигантол) и таблетированная форма холекальциферола (Ультра-Д).

Материалы и методы

Выборка обследуемых. В исследовании приняли участие 12 здоровых добровольцев (женщины 24–53 лет), принимавшие один из двух препаратов: Вигантол ($n = 6$) и Ультра-Д ($n = 6$). Каждый препарат принимался однократно в дозе 10 000 МЕ (250 мкг холекальциферола) утром, на голодный желудок, затем в течение 6 часов проводились заборы крови.

Биохимический анализ крови. Кровь забиралась из локтевой вены, каждому добровольцу устанавливал-

ся катетер для забора крови на всё время проведения исследования. Курение и приём пищи запрещался до окончания исследования. Биохимическое определение уровней 25(OH)D и 1,25(OH)D проводилось по стандартным методикам [9] методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на микрочипах (ARCHITECT i1000sr, Abbott Core Laboratory, США). Фармакокинетические кривые получены для точек 0, 10, 30, 60, 180 и 360 мин.

Фармакокинетический анализ. Использованы методы бескамерного и многокамерного фармакокинетического анализа. Многокамерный анализ проводился посредством пакета SimBiology в составе программного комплекса MATLAB-2016 [10], а бескамерный анализ – с использованием электронных таблиц Excel, дополненных модулями программного пакета PKSolver [11].

Результаты и обсуждение

Подчеркнём специфические трудности фармакокинетического анализа витамина D, обусловленные особенностями биохимии витамина. Во-первых, витамин D (холекальциферол) и его биологически активные формы 25(OH)D и 1,25(OH)D являются эндогенными молекулами. Без использования изотопных меток измеряемый уровень 25(OH)D и 1,25(OH)D обусловлен не только введенным препаратом, но и эндогенным уровнем витамина D. Поэтому для выделения «сигнала», ассоциированного с приёмом витамина D, необходимы оценки статистической значимости различий в значениях концентраций, измеряемых в различные моменты времени.

Во-вторых, добровольцы характеризуются существенным разбросом в начальных значениях уровня 25(OH)D (в настоящем исследовании от 10 до 90 нг/мл) и 1,25(OH)D (от 8 до 33 пг/мл), что создаёт определённые трудности при проведении фармакокинетического анализа. Столь существенный разброс начальных концентраций 25(OH)D и 1,25(OH)D обусловлен состоянием здоровья (дефицит витамина D коморбиден многочисленным хроническим патологиям [1]), особенностями метаболизма витамина D и стероидов в организме обследуемого. Поэтому полученные в настоящем исследовании фармакокинетические кривые (ФК-кривые) были нормализованы и приведены к фиксированному начальному уровню: 20 нг/мл для 25(OH)D и 20 пг/мл для 1,25(OH)D. Данные значения соответствуют средним значениям по выборке россиян.

В результате проведённых измерений получены нормализованные фармакокинетические кривые (ФК-кривые, т. е. зависимости концентраций от времени) для содержания 25(OH)D и 1,25(OH)D в крови (рис. 1).

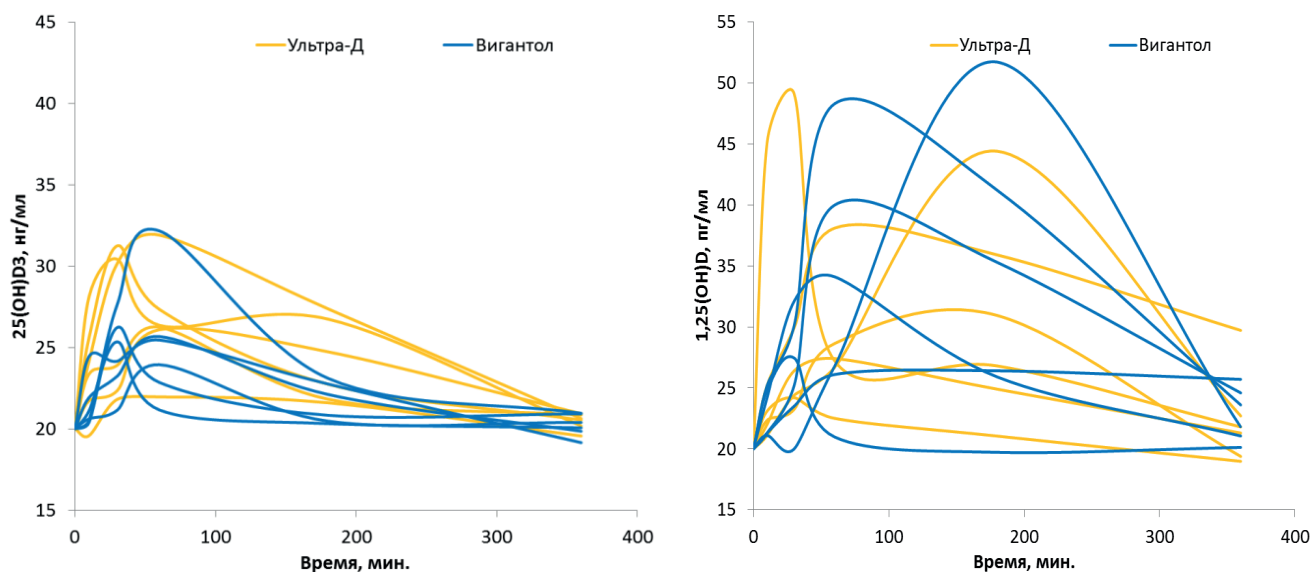


Рис. 1. Фармакокинетические кривые индивидуальных добровольцев, полученные после однократного приёма препаратов витамина D в дозе 10000 ME

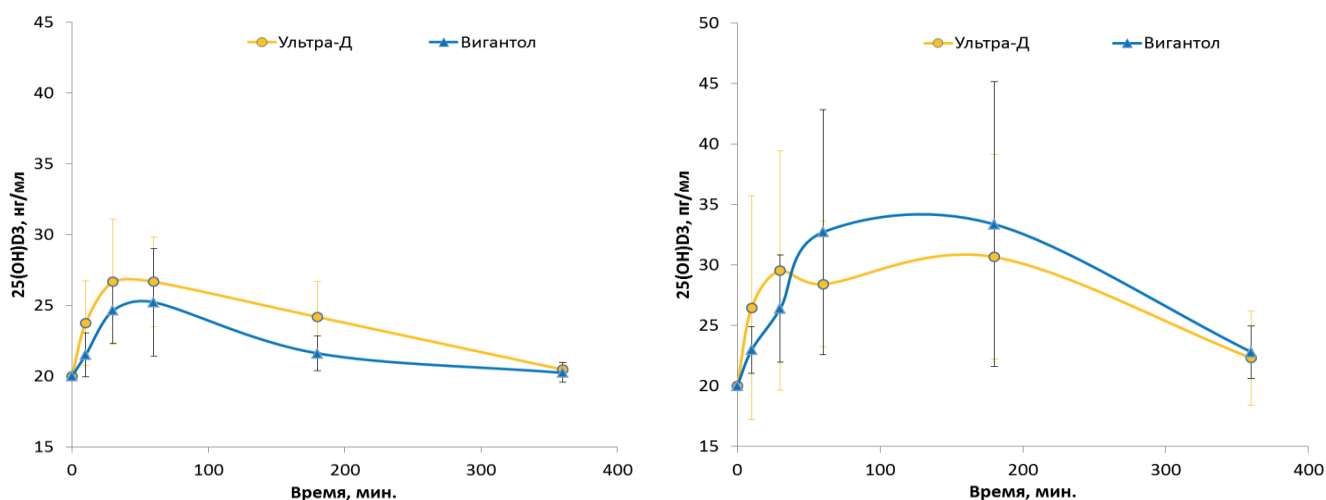


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые ($n = 6$ для каждой кривой, однократный приём препаратов витамина D в дозе 10000 ME)

На основании нормализованных ФК-кривых для индивидуальных добровольцев (рис. 1) были получены усреднённые ФК-кривые, необходимые для проведения дальнейшего анализа (рис. 2), и оценена статистическая значимость различий в значениях концентраций, измеряемых в различные моменты времени. В случае усреднённой ФК-кривой для 25(OH)D3 достоверные отличия для всех препаратов наблюдались для $t = 10$ мин ($P < 0,03$), $t = 60$ мин ($P < 0,04$) и $t = 360$ мин ($P < 0,05$). Такого рода достоверных различий не было найдено для усреднённых кривых для уровня 1,25(OH)D.

Таким образом, на усреднённых ФК-кривых для

25(OH)D достоверно идентифицируются пики концентрации, ассоциированные с приёмом соответствующих препаратов витамина D. Следовательно, данные кривые могут использоваться для расчёта фармакокинетических параметров.

Бескамерный фармакокинетический анализ

Бескамерный анализ позволяет охарактеризовать такие повсеместно используемые ФК-параметры препарата, как площадь под кривой, клиренс, период полувыведения, время и максимальное зна-

Таблица 1

Изученные фармакокинетические параметры бескамерной модели исследованных препаратов витамина D

Параметр	Ед.	Комментарий
C_{max}	нг/мл	Максимальная концентрация витамина D
t_{max}	мин	Время достижения максимальной концентрации
C_{last}	нг/мл	Последняя измеренная концентрация
AUC_t	нг/мл*мин	Площадь под кривой (характеризует биодоступность)
MRT_t	мин	Среднее время удержания – среднее общее время молекулы витамина D из препарата проводят в крови после приёма в заданной дозе
L_z	мин ⁻¹	Наклон участка финального выведения (последние 3..4 точки ФК-кривой)
$T_{1/2}$	ч	Период полувыведения – время, за которое из биосубстрата выводится половина принятого препарата
C_L	мл/мин	Клиренс – объём биосубстрата (крови), из которого все молекулы витамина D удаляются за единицу времени
V_d	л	Объём распределения – отношение общего содержания вещества в организме к его концентрации в исследуемом биосубстрате (крови), т. е. некий условный объём, в котором должно было бы распределиться данное вещество, если бы его концентрация везде была такой же, как в крови

чение достигаемой концентрации t_{max} , C_{max} , объём распределения и др. (табл. 1). Параметры бескамерной модели были рассчитаны для ФК-кривых индивидуальных добровольцев, затем было проведено усреднение параметров с целью получения значений, соответствующих усреднённым ФК-кривым, и стандартных отклонений полученных значений параметров (табл. 2).

Полученные в рамках бескамерного анализа оценки значений ФК параметров показывают, что препараты Вигантол и Ультра-Д характеризовались схожими показателями фармакокинетики (см. табл. 2). За исключением площади под кривой (AUC_t) не было найдено достоверных различий между значениями параметров для двух исследованных групп добровольцев. Например, для Ультра-Д бескамерный анализ позволил оценить значения $C_{max} = 28 \pm 4$ нг/мл, $t_{max} = 50 \pm 15$ мин, $C_{last} = 20 \pm 1$ нг/мл, $AUC_t = 8586 \pm 693$ нг/мл*мин, $MRT_t = 170 \pm 4$ мин, $L_z = 0,00087 \pm 0,0004$ мин⁻¹, $T_{1/2} = 15,5 \pm 7,2$ ч, $C_L = 7 \pm 2$ мл/мин, $V_d = 9,04 \pm 1,24$ л.

Сравнительно высокие значения периода полувыведения ($T_{1/2}$, 14.7...28 ч) указывают на то, что для поддержания действующих концентраций 25(OH)D может быть достаточно приёма витамина D один раз в день. Достаточно высокое значение объёма распределения (8...9 л при объёме крови в 4...5 л) указывает на существование своего рода «депо» витамина D в тканях организма. Отметим, что полученные значения фармакокинетических параметров практически не зависели от возраста добровольцев.

Ультра-Д и Вигантол характеризовались схожими значениями параметров C_{max} , t_{max} , C_{last} , MRT_t , L_z , C_L , V_d . В то же время площадь под кривой (показатель AUC_t) была достоверно выше для Ультра-Д по сравнению с Вигантолом (рис. 3). Как известно, показатель AUC_t является косвенной характеристикой биодоступности препаратов, поэтому данный результат позволяет говорить о более высокой биодоступности холекальциферола при приёме таблеток Ультра-Д по сравнению с приёмом масляного раствора Вигантола внутрь.

Таблица 2

Оценки значений фармакокинетических параметров для бескамерной модели препаратов витамина D (однократная доза 10000 МЕ)

Препарат	C_{max} , нг/мл	t_{max} , мин	C_{last} , нг/мл	AUC_t , нг/мл*мин	MRT_t , мин	L_z , мин ⁻¹	$T_{1/2}$, ч	C_L , мл/мин	V_d , л
Ультра-Д	28 ± 4	50 ± 15	20 ± 1	$8586 \pm 693^*$	170 ± 4	$0,00087 \pm 0,0004$	$15,5 \pm 7,2$	7 ± 2	$9,04 \pm 1,24$
Вигантол	26 ± 3	50 ± 15	20 ± 1	7988 ± 489	172 ± 4	$0,00068 \pm 0,0005$	$28,2 \pm 23,2$	6 ± 3	$9,9 \pm 1,4$

Примечания: * – достоверное отличие от Вигантола ($p = 0,059$).

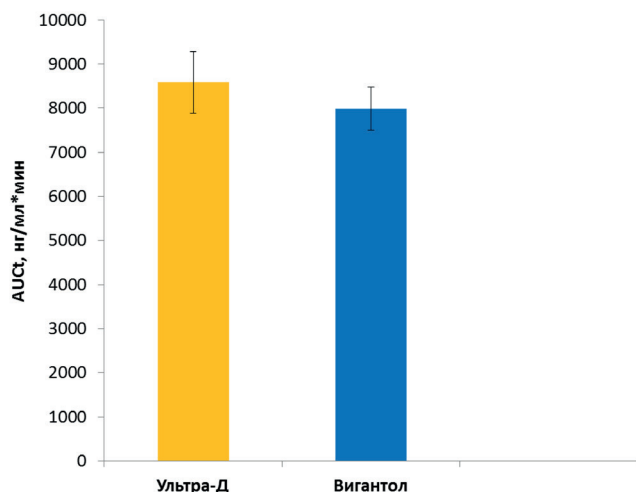


Рис. 3. Площадь под кривой (показатель AUC_t) была достоверно выше для Ультра-Д по сравнению с Вигантолом ($P < 0,05$)

Более высокая биодоступность холекальциферола из Ультра-Д может быть обусловлена тем, что всасывание холекальциферола из жевательной таблетки начинается уже в ротовой полости, причём компоненты слюны ускоряют солюбилизацию молекул холекальциферола. В результате в желудок поступает частично солюбилизованный холекальциферол.

Одним из интересных результатов настоящего исследования является установление достоверных корреляций между начальными уровнями 25(OH)D в образцах крови индивидуальных добровольцев и значениями фармакокинетических параметров, расчи-

танными на основании ФК-кривых индивидуальных добровольцев. Начальные (базовые) уровни 25(OH)D составили 27 ± 20 нг/мл. При этом у 9 из 12 обследованных (75 %) отмечена недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл), а у 6 из 12 обследованных (50 %) – выраженный дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл).

Напомним, что в ходе фармакокинетического анализа начальные (базовые) уровни 25(OH)D были нормализованы на типичное для популяции россиянок значение (20 нг/мл). Следовательно, базовый уровень 25(OH)D не использовался при вычислении значений фармакокинетических параметров, перечисленных в табл. 1. Тем не менее, была установлена достоверная корреляция ($P < 0,05$ по тесту Стьюдента) между начальным уровнем 25(OH)D и значениями St_{max} (коэффициент корреляции $r = 0,60$), C_{last} ($r = -0,47$), AUC_t ($r = 0,41$), MRT_t ($r = -0,66$), L_z ($r = 0,65$), $T_{1/2}$ ($r = -0,29$), C_L ($r = 0,55$) и V_d ($r = -0,48$). Данный результат указывает на существенное влияние обеспеченности витамином D (которая характеризуется уровнем 25(OH)D) на фармакокинетику препаратов витамина D.

Результаты многокамерного фармакокинетического анализа

Для многокамерного ФК-анализа были использованы усреднённые ФК-кривые для содержания 25(OH)D в крови, характеризовавшиеся достоверным пиком концентраций через 50...75 мин после приёма препаратов и относительно пологим участком, указывающим на постепенное выведение

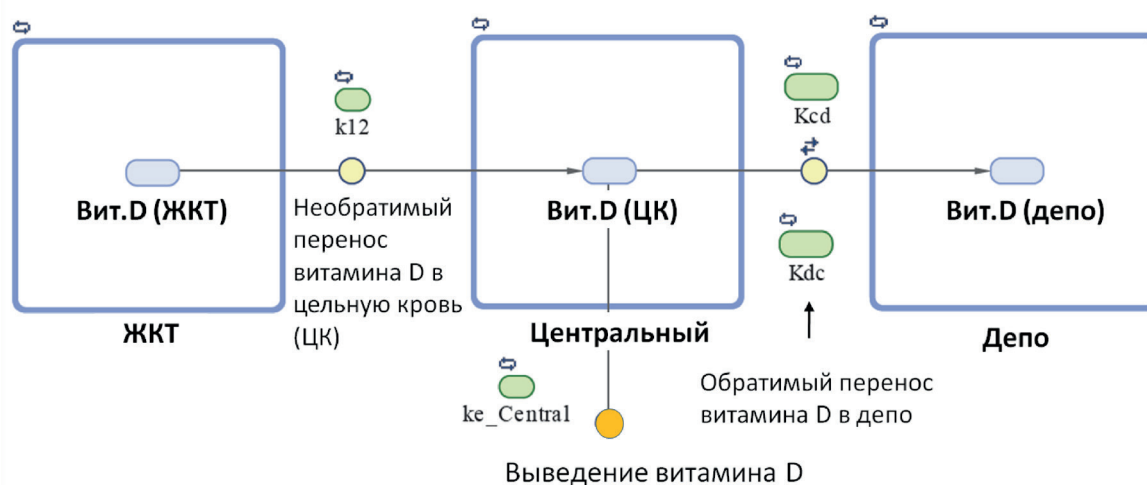


Рис. 4. Трёхкамерная модель фармакокинетики исследованных препаратов витамина D, полученная в результате многокамерного фармакокинетического моделирования в среде MATLAB

Примечания: Приведены условные обозначения соответствующих констант (k_{12} , K_{cd} , K_{dc} , $k_{e_central}$), используемые в тексте статьи.

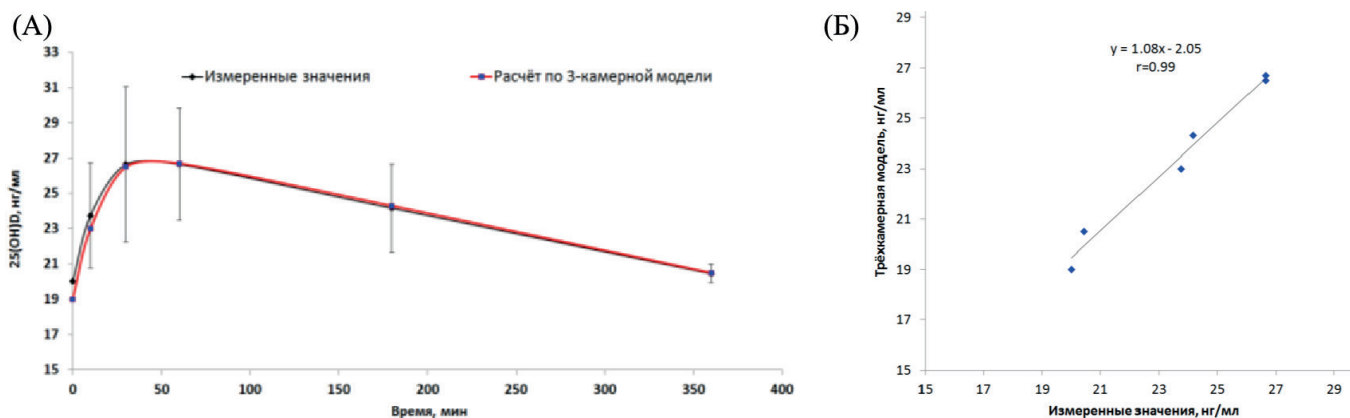


Рис. 5. Показатели качества трёхкамерной ФК-модели

Примечания: (А) Измеренные значения концентраций для точек ФК-кривой и теоретическая ФК-кривая. Среднеквадратичное отклонение концентраций составило $a = 0,7$ нг/мл. (Б) Корреляция между теоретическими и измеренными значениями концентраций. Коэффициент корреляции $r = 0,99$.

витамина D из крови (см. рис. 2). Для получения наиболее адекватной многокамерной модели были исследованы одно-, двух-, трёх- и четырёхкамерные модели в различных конфигурациях. В результате моделирования было установлено, что самой простой моделью, максимально точно описывающей исследуемую ФК-кривую (см. рис. 2) является трёхкамерная модель (рис. 4), включающая ЖКТ (1-й компартмент), кровь (центральный, 2-й компартмент) и депо (3-й компартмент). Проведённое моделирование показало, что постепенная элиминация витамина D осуществляется именно из центрального компартмента, а не из депо.

Качество исследованных многокамерных моделей характеризовалось значениями стандартного отклонения концентраций между теоретической и измеренной фармакокинетическими кривыми, а также коэффициентом корреляции между теоретическими и измеренными значениями концентраций 25(OH)D в крови (рис. 5). Для полученной трёхкамерной модели, представленной на рис. 4, значение

среднеквадратичного отклонения концентраций составило $a = 0,7$ нг/мл (при коэффициенте корреляции, равном $r = 0,99$), что указывает на весьма высокое качество предлагаемой модели.

Полученная модель является оптимальной по качеству и сложности. Более простые многокамерные ФК-модели характеризовались гораздо более низким качеством. Например, удаление компартмента «депо» из модели на рис. 4 приводило к существенному снижению качества модели (ср. кв. откл. $a = 3$ нг/мл), так же, как и удаление компартмента «ЖКТ» (ср. кв. откл. $a = 5$ нг/мл). Более сложные модели не приводили к существенному повышению качества модели (в частности, моделирование элиминации и из депо, и из центрального компартмента не улучшало качество модели).

Таким образом, трёхкамерная модель фармакокинетики витамина D, в которой витамин переходит из ЖКТ в центральный компартмент (кровь), затем в депо, а элиминация происходит только из центрального компартмента (см. рис. 4) в «нулевой»

Таблица 3

Параметры полученной трёхкамерной модели для фармакокинетики препарата Ультра-Д

Параметр	Расшифровка	Ед.	Значение
V(GI)	Объём компартмента «ЖКТ»	у.е.	1,00
V(C)	Объём центрального компартмента	у.е.	562
V(D)	Объём компартмента «депо»	у.е.	1283
k12	Константа переноса из ЖКТ в кровь	мин ⁻¹	4,66
ke_Central	Константа элиминации из крови	мин ⁻¹	1,00
Kcd	Константа переноса из крови в депо	мин ⁻¹	130
Kdc	Константа переноса из депо в кровь	мин ⁻¹	7,44

компаратмент (т. е. мочу) является наиболее адекватной из исследованных многокамерных моделей. ФК-моделирование позволило получить количественные оценки соответствующих констант скорости и объёмов компарментов. Полученные оценки констант скорости были схожи для всех трёх препаратов витамина D; в табл. 3 приведены значения для Ультра-Д.

Результаты многокамерного ФК-анализа позволяют выявить ряд интересных особенностей фармакокинетики исследуемых препаратов витамина D. Обращает на себя внимание весьма малый объём компартамента «ЖКТ» ($V(GI) = 1$ у.е.), гораздо больший объём центрального компартамента ($V(C) = 562$ у.е.) и ещё больший объём компартамента депо ($V(D) = 1283$ у.е.). Из ЖКТ витамин D (в виде холекальциферола) поступает в кровь уже в виде 25(OH)D сравнительно медленно ($k_{12} = 4,66 \text{ мин}^{-1}$), что обусловлено необходимостью биотрансформации холекальциферола в 25(OH)D, происходящей в печени. При этом печень является, по всей видимости, также и депо витамина D (КНИГА-Д), причём перенос 25(OH)D из крови в депо происходит весьма быстро ($K_{cd} = 130 \text{ мин}^{-1}$). Печень является депо, которое отдаёт 25(OH)D гораздо медленнее ($K_{dc} = 7,44 \text{ мин}^{-1}$), чем всасывает ($K_{cd} = 130 \text{ мин}^{-1}$), а из центрального компартамента 25(OH)D элиминируется ещё медленнее ($k_{e_Central} = 1 \text{ мин}^{-1}$), что и обуславливает достаточно пологий характер участка кривой, соответствующего выведению (элиминации) витамина D (см. рис. 2).

Заключение

В группе женщин ($n = 12$, 24-53 лет) анализировались особенности фармакокинетики двух различных фармацевтических форм витамина D: масляный раствор (Вигантол) и жевательные таблетки

(Ультра-Д). Начальный (базовый) уровень 25(OH)D составил 27 ± 20 нг/мл. При этом у 12 из 18 обследованных (75 %) отмечена недостаточность витамина D ($25(OH)D < 30$ нг/мл), а у 6 из 12 обследованных (50 %) – выраженный дефицит витамина D ($25(OH)D < 20$ нг/мл). Препараты применялись согласно соответствующим инструкциям, каждый препарат принимался однократно, внутрь, в дозе 10 000 МЕ холекальциферола, в 8 часов утра натощак. Несмотря на очевидные различия в фармацевтических формах, оба изученных препарата характеризовались сравнимыми значениями фармакокинетических показателей C_{max} , t_{max} , C_{last} , AUC_t , MRT_t , L_z , $T_{1/2}$, C_L , V_d , полученных в ходе бескамерного анализа и кинетических констант k_{12} , $k_{e_Central}$, K_{cd} и K_{dc} , полученных в результате многокамерного анализа. При этом после приёма жевательных таблеток площадь под кривой (показатель AUC_t), характеризующая биодоступность, оказалась достоверно выше. Это объясняется тем, что компоненты слюны ускоряют всасывание, так как солиubilизация молекул холекальциферола начинается уже в ротовой полости. Полученные значения фармакокинетических параметров практически не зависели от возраста добровольцев и в то же время показали выраженную корреляцию с начальным (базовым) уровнем 25(OH)D в крови. Полученные результаты указывают на возможность принимать любой из исследованных препаратов витамина D один раз в сутки (что обеспечивает достаточно стабильные концентрации 25(OH)D, а также способствует повышению комплаентности пациенток к приёму витамина D). 18-07-00944 18-07-01022

Работа выполнена при поддержке грантов 18-07-00944, 18-07-01022 РФФИ, определение уровней 25(OH)D и 1,25(OH)D в крови проведено в научно-лабораторном комплексе Chromolab.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с., зав. лаборатории фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва

Gromova Olga

Corresponding author

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

DM, professor, Leading Researcher, Head of Laboratory of pharmacoinformatics FRC CSC RAS, Moscow

Торшин Иван Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

к. ф.-м. н., к. х. н., с. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва

Torshin Ivan

ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN code: 1375-1114

Candidate of Physico-mathematical Sciences,
Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher
Officer FRC CSC RAS, Moscow**Фролова Дарья Евгеньевна**

ORCID ID: 0000-0002-1912-4607

SPIN-код: 6668-6245

ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА
Минздрава России**Frolova Daria**

ORCID ID: 0000-0002-1912-4607

SPIN code: 6668-6245

assistant of Oncology Department, FSBEI HE IvSMA
MOH Russia**Гришина Татьяна Романовна**

ORCID ID: 0000-0002-1665-1188

SPIN-код: 1241-0701

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России**Grishina Tatiana**

ORCID ID: 0000-0002-1665-1188

SPIN code: 1241-0701

DM, professor, Head of Department of
pharmacology, FSBEI HE IvSMA MOH Russia**Лапочкина Нина Павловна**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

д. м. н., профессор, зав. кафедрой онкологии ФГ-
БОУ ВО ИвГМА Минздрава России**Lapochkina Nina**

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

DM, professor, Head of Department of Oncology,
FSBEI HE IvSMA MOH Russia**Литература / References**

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D. Смена парадигмы* / под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. –576 с.: ISBN 978-5-9704-4058-2. [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D. Smena paradigmy* / pod red akad. RAN EI Guseva, prof. IN Zaharovoj. Moscow. GEOTAR-Media. 2017. (In Russ).]
2. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7-14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // *Педиатрия*. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. –Т. 94. №2. –С.175–184. [Torshin IYu, Limanov OA, Sardaryan IS, et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatrya*. 2015;94(2):175–184. (In Russ).]
3. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. –2014. –Т.13. № 2. –С. 5–15. [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii*. 2014;13(2):5–15. (In Russ).]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл // *Фарматека*. –2015. –№ 1 (294). –С.28–35. [Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoy formy vitamina D na osnove micell. *Farmateka*. 2015;1(294):28–35. (In Russ).] <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30707>
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. и др. Витамин D и эстрогензависимые опухоли // *Гинекология*. –2018. –Т.20. –№1 –С.23–30. [Gromova OA, Torshin IYu, Frolova DE, et al. Vitamin D and estrogen-dependent tumors. *Gynecology*. 2018;20(1):23–30. (In Russ).] DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.23-30
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // *Медицинский совет*. –2017. –№19 –С.52–60. [Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN, Malyavskaya SI. Role of vitamin D in regulation of immunity, prevention and therapy of infectious pediatric diseases. *Meditsinskij sovet*. 2017;19:52–60. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-52-60
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии // *Практическая медицина*. –2017. –№ 5 (106). –С.4–10. УДК 577.161.22 [Gromova OA, Torshin IYu, Tomilova IK, Gilels AV. Vitamin D metabolites: their role in the diagnosis and therapy of vitamin D-dependent pathology. *Practical medicine*. 2017;5(106):4–10. (In Russ).]
8. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Магний и «болезни цивилизации»*. –М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. ISBN 978-5-9704-4527-3 [Gromova OA, Torshin IYu. *Magnij i "bolezni civilizacii"*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).]
9. *Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам* / Алан Г. Б. Ву; пер. с англ. В.В. Меньшикова; ред. пер. Т.И. Лукичева. –4-е изд. Москва: Лабора, 2013. ISBN 978-5-903284-12-2 [Tietz *clinical guide to laboratory tests*. Alan HBWu.; per. s angl. V.V. Men'shikova; red. per. T.I. Lukicheva. 4th ed. Moscow: Labora; 2013. (In Russ).]
10. Ferreira, A.J.M. (2009). MATLAB Codes for Finite Element Analysis. Springer. ISBN 978-1-4020-9199-5. <http://www.mathworks.com/products/simbiology/>
11. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010 Sep;99(3):306–14. DOI: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007