

© Коллектив авторов, 2019

О.А. ГРОМОВА^{1,2}, И.Ю. ТОРШИН^{1,2}, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ³, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁴**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА**¹ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия²Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, Москва, Россия³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО «СевГМУ» Минздрава России

Негативные эффекты недостаточности витамина D гораздо шире, чем только усиление деградации костной ткани. Представлены результаты систематического анализа 1190 клинических и экспериментальных исследований эффектов недостаточной обеспеченности витамином D в период менопаузального перехода и постменопаузы. Показано, что недостаточность витамина D способствует формированию метаболического синдрома, новообразований молочной железы, потери силы мышц и саркопении, ревматоидного артрита и нарушений липидного профиля. Соответственно, адекватные дозы витамина D (2000–4000 МЕ/сут) в период менопаузального перехода и последующей постменопаузы будут восполнять недостаточность витамина D и способствовать профилактике коморбидных патологий.

Ключевые слова: остеопороз, перименопауза, постменопауза, витамин D, детримакс.

Вклад авторов: Громова О.А., Тетруашвили Н.К.: концепция и дизайн исследования; Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К.: сбор и обработка материала; Торшин И.Ю.: статистическая обработка данных; Торшин И.Ю., Громова О.А.: написание текста; Малявская С.И.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 18-07-01022, 18-07-00929.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Малявская С.И. Недостаточность витамина D у женщин зрелого возраста. Акушерство и гинекология. 2019; 5: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.

О.А. GROMOVA^{1,2}, I.YU. TORSHIN^{1,2}, N.K. TETRUASHVILI³, S.I. MALYAVSKAYA⁴**VITAMIN D DEFICIENCY IN ADULT WOMEN**¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center of Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University, Moscow, Russia³Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia⁴Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia

The negative effects of vitamin D deficiency are much wider than only increased bone degradation. The paper gives the results of a systematic analysis of 1190 clinical and experimental studies of the effects of inadequate vitamin D supply during the menopausal transition and postmenopause. Vitamin D deficiency has been shown to contribute to the development of metabolic syndrome, breast tumors, muscle strength loss and sarcopenia, rheumatoid arthritis and lipid disturbances. Accordingly, adequate daily supplementation with vitamin D (2000–4000 IU/day) during the menopausal transition and subsequent postmenopause will compensate for vitamin D deficiency and contribute to the prevention of comorbidities.

Keywords: osteoporosis, perimenopause, postmenopause, vitamin D, detrimax.

Author contributions. O.A. Gromova, N.K. Tetruashvili: study conception and design; I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, and N.K. Tetruashvili: material collection and processing; I.Yu. Torshin: statistical data processing; I.Yu. Torshin, O.A. Gromova: writing the text; S.I. Malyavskaya: editing.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation was supported by Russian Science Foundation Grants Nos. 18-07-01022 and 18-07-00929.

For citations: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Malyavskaya S.I. Vitamin D deficiency in adult women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (5): (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.

Снижение уровней эстрогенов в перименопаузе способствует формированию приливов [1], приводит к нарушениям метаболизма костной и жировой ткани. Сочетанные микронутриентные дефициты усугубляют последствия снижения

эстрогенов и способствуют формированию хронического воспаления [2]. Как следствие, в период постменопаузы манифестируют остеопороз, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

Недостаточность витамина D (определяемая как уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 30 нг/мл) встречается у 80% женщин репродуктивного возраста и почти у 90% женщин в период постменопаузы [3]. Наиболее частым последствием недостаточности витамина D является остеопороз. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно [4]. 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), соответствующее остеопении [5].

Коморбидные патологии существенно отягощают течение остеопороза: например, на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2) отмечается более агрессивное течение остеопороза. Сочетание СД2 и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достоверно ассоциировано со сниженным метаболизмом кости, остеопенией и остеопорозом [6].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по вопросу взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и патологическими состояниями женщины в период перименопаузы. По запросу «(vitamin D OR vitamin D₃ OR 25(OH)D OR cholecalciferol OR VITD OR HYDROXYVITAMIN) AND (menopause OR menopausal)» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED найдено 1190 ссылок. Мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [7, 8], развиваемых в рамках топологического [9] и метрического [10, 11] подходов к задачам распознавания/классификации [12] и выделили в этом массиве публикаций 710 результативных исследований. Напомним, что результативными называются клинические исследования, в которых представлены клинически значимые результаты и отсутствуют грубые нарушения в процедурах анализа данных [13].

В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по взаимосвязи недостаточности витамина D и патологий в постменопаузе от контрольной выборки публикаций. В качестве контрольной выборки использовались 710 случайно выбранных статей из 38 100 найденных по запросу «(vitamin D OR vitamin D₃ OR 25(OH)D OR cholecalciferol OR VITD OR HYDROXYVITAMIN) NOT menopause NOT menopausal» в базе данных PUBMED, т.е. исследования витамина D, не имеющие отношения к наступлению менопаузы. В результате проведенного анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие взаимоотношения между недостаточной обеспеченностью витамином D и патологиями в менопаузе (табл. 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D в период пери- и постменопаузы способствует не только формированию нарушений метаболизма кости. Недостаточность витамина D также ассоциирована с развитием метаболического синдро-

ма, новообразований молочной железы, потери силы мышц и саркопении, ревматоидного артрита и нарушений липидного профиля.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 показал, что недостаточность витамина D в постменопаузе наиболее часто ассоциируется с диагнозами: Остеопороз без патологического перелома (M81), Тиреотоксикоз (E05), Гипопаратиреоз (E20), Гиперпаратиреоз (E21) и другие нарушения паращитовидной железы, Злокачественное новообразование ткани молочной железы (C50) (рис. 1).

Далее последовательно рассмотрены взаимосвязи между недостаточностью витамина D и остеопорозом, риском формирования опухолей молочной железы, риском развития метаболического синдрома и сахарного диабета в период постменопаузы.

Постменопауза, остеопороз, недостаточность витамина D

Риск остеопороза у женщин в постменопаузе зависит от возраста наступления менопаузы, индекса массы тела (ИМТ) и потребления алкоголя [14]. Курение до наступления менопаузы является фактором риска остеопороза у женщин в постменопаузе и ассоциировано со сниженными уровнями 25(OH)D [15]. В когортах постменопаузальных пациенток с остеопорозом уровни 25(OH)D < 20 нг/мл отмечены у 70% пациенток с переломами в анамнезе [16]. Сниженные уровни 25(OH)D соответствуют повышенным уровням маркера резорбции кости щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона (ПТГ) [17].

В исследовании здоровых женщин в постменопаузе, получающих дотации витамина D, самыми сильными предикторами пониженных концентраций 25(OH)D в крови были: (1) недостаточная суточная доза холекальциферола; (2) потребление алкоголя; (3) короткое время пребывания на открытом воздухе; (4) использование солнцезащитных средств для кожи. Данный набор предикторов ассоциирован с 46–47% вариацией концентраций 25(OH)D в кросс-валидации [18].

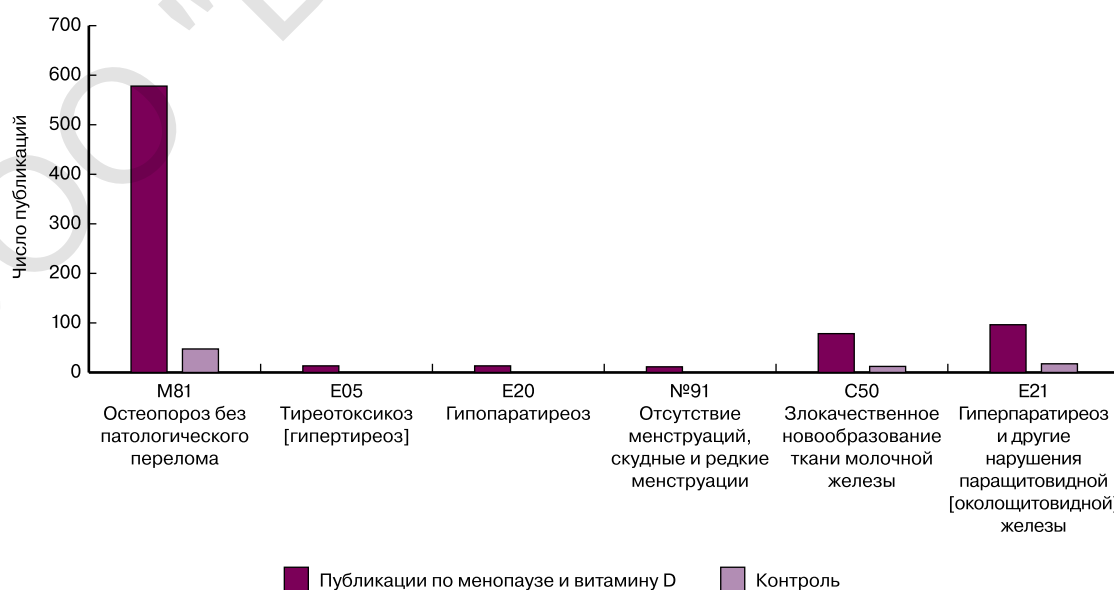
В рандомизированном исследовании было показано, что прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут в течение 20 недель способствовал усилению ремоделирования костной ткани у взрослых с недостаточностью витамина D₃ (25(OH)D₃ < 20 нг/мл (выраженный дефицит – менее 10, согласно рекомендациям по витамину D), n=448). Дотации холекальциферола были ассоциированы с положительными изменениями уровня щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа и тартратрезистентной кислой фосфатазы 5b (TRAP5b) в сыворотке крови (r=0,07–0,16, p<0,02), но обратно пропорциональны изменениям уровням ПТГ (r=-0,15, p<0,001). Достижение порога концентраций 25(OH)D₃ ≥ 50 нг/мл было ассоциировано с большим увеличением уровней C-концевого телопептида β-изомеризованного коллагена I типа (β-CTX) в сыворотке крови (224%, остальные –

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с публикациями по анализу взаимосвязей между недостаточной обеспеченностью витамином D и патологиями в менопаузе.

v_1, v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов);
 $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ;
 k – ранг информативности ключевого слова. Порядок ключевых слов – по возрастанию ранга информативности, т.е. убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	K
BONE DENSITY	Плотность кости	0,399	0,012	469,2	16
OSTEOPOROSIS	Остеопороз	0,376	0,004	446,1	17
CALCIUM	Кальций	0,462	0,193	363,6	28
PARATHYROID HORMONE	Паратиреоидный гормон	0,255	0,011	298,7	45
OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSA	Остеопороз постменопаузальный	0,185	0,003	218,7	67
PREVENTION	Профилактика	0,167	0,015	191,2	73
BIOMARKERS BLOOD	Биомаркеры крови	0,112	0,005	130,3	127
ALKALINE PHOSPHATASE	Щелочная фосфатаза	0,129	0,036	126,1	132
BODY MASS INDEX	Индекс массы тела	0,086	0,005	99,3	167
ESTROGENS	Эстрогены	0,075	0,000	89	197
BREAST NEOPLASMS	Новообразования молочной железы	0,057	0,003	66,68	265
BREAST CANCER	Рак молочной железы	0,064	0,018	63,28	281
OSTEOPENIA	Остеопения	0,055	0,012	58,05	306
MUSCLE STRENGTH	Мышечная сила	0,022	0,001	25,33	723
DIABETES MELLITUS	Сахарный диабет	0,022	0,004	23,51	773
INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR	Инсулиноподобный фактор роста	0,019	0,000	23	803
ARTHRITIS RHEUMATOID	Ревматоидный артрит	0,018	0,000	21	871
HDL	ЛПВП	0,013	0,001	14,27	1318

Рис. 1. Результаты рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10



146%; $p=0,02$) и уровней TRAP5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, тестируемый маркер снижения резорбции кости – 22,2%, остальные – 9,1%, $p=0,007$) [19]. Это свидетельствует об ускорении восстановления костной ткани (β -CTX), снижении резорбции и риска периостита (TRAP5b).

Метаанализ 8 рандомизированных исследований показал, что прием даже 800 МЕ/сут холекальциферола женщинами в постменопаузе ($n=6089$) предотвращает переломы лучше, чем плацебо ($n=6569$). Добавление витамина D снизило частоту переломов позвонков (ОР 0,77; 95% ДИ 0,6–0,93) и переломов бедра (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,90). По сравнению с дотациями только кальция, дотации кальция и витамина D уменьшали риск переломов позвонков (ОР 0,68; 95% ДИ 0,43–1,01) и других переломов, за исключением переломов бедренной кости (ОР 0,64; 95% ДИ 0,38–0,99) [20]. Таким образом, даже низкие дозы витамина D способствуют повышению эффективности профилактики остеопороза с использованием препаратов кальция (рис. 2).

Недостаточность витамина D и риск формирования опухолей молочной железы в постменопаузе

Уровни 25(OH)D при раке молочной железы ($n=691$) достоверно ниже, чем у здоровых женщин (в среднем на -4,84 нг/мл; 95% ДИ -6,56... -3,12 нг/мл, $p<0,001$) [21]. Исследование взаимосвязи между уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и характеристиками опухолей молочной железы у женщин в постменопаузе показало, что более низкие уровни 25(OH)D сопровождают более тяжелые стадии рака молочной железы [22].

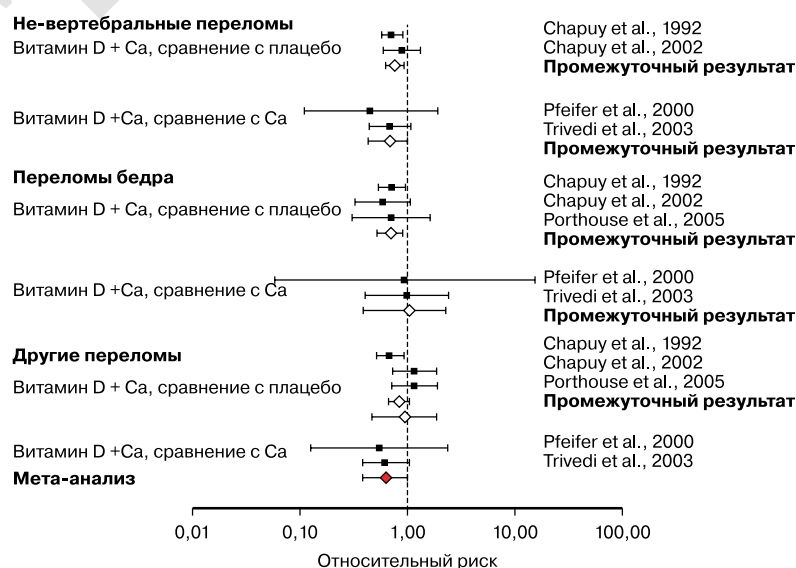
Низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови ассоциированы с более агрессивными вариантами рака молочной железы ($n=78$). Средние уровни витамина D в сыворотке крови были значительно ниже по сравне-

нию с контролем ($22,33\pm 8,19$ против $37,41\pm 12,9$ нг/мл; $p=0,0001$). Пациентки с приемлемыми значениями прогностического индекса Ноттинггема NPI характеризовались более высокими уровнями 25(OH)D, чем пациенты с менее благоприятными значениями индекса NPI [23].

Другие исследователи подтвердили, что недостаточность витамина D ($25(OH)D<30$ нг/мл) ассоциирована с ухудшением прогноза рака молочной железы у женщин 45–75 лет в постменопаузе ($n=192$). Недостаточные уровни витамина D были обнаружены у 67% обследованных женщин. Участницы с недостаточностью или дефицитом витамина D характеризовались более высокой частотой встречаемости опухолей III–IV стадии с метастазированием, а также более низкой долей ER-, PR-положительных опухолей и более высоким процентом опухолей с наличием маркера Ki-67 ($p<0,05$) [24]. Важно отметить, что в этом исследовании все случаи «тройного негативного» рака молочной железы были выявлены именно у пациенток со сниженными уровнями 25(OH)D. Третьи рецептор-негативный рак молочной железы характеризуется отсутствием экспрессии генов рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и гена HER2/neu. Такая форма рака затрудняет лечение, так как большинство схем лечения нацелены на один из этих трех рецепторов. Соответственно, для «тройного негативного» рака требуются более сложная комбинированная химиотерапия и дотации витамина D [24].

Метаанализ 14 проспективных исследований пациенток с опухолями молочной железы ($n=9110$) по сравнению с контролем ($n=16244$) показал, что уровни 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл были достоверно ассоциированы со снижением риска развития рака молочной железы на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,95). При этом увеличение концентрации 25(OH)D на каждые 10 нг/мл соответствовало достоверному снижению риска рака молочной железы на 3,2% [25]. Таким образом,

Рис. 2. Мета-анализ рандомизированных исследований приема низких доз холекальциферола (800 МЕ/сут)



достаточная обеспеченность витамином D — фактор снижения риска рака молочной железы, а для пациенток с уже установленным диагнозом улучшает прогноз заболевания и ответ на химиотерапию.

Недостаточность витамина D и риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета в постменопаузе

Повышенный ИМТ является сильным предиктором низкой обеспеченности витамином D у женщин независимо от возраста (18–80 лет). В группе женщин, страдающих ожирением, средние значения витамина D были достоверно ниже, чем в группе с избыточной массой тела, часто достигая состояния дефицита витамина D (<10 нг/мл) как зимой, так и летом. Ассоциация между ИМТ и концентрацией 25(ОН)D в крови была намного сильнее, чем взаимосвязь между концентрациями 25(ОН)D и изменениями инсоляции в разные сезоны года [26]. В исследовании женщин в постменопаузе ($n=609$) наиболее информативными предикторами для выявления недостаточности витамина D (<30 нг/мл) были повышенный ИМТ, длительное (в течение года) сохранение загара кожи, низкий уровень инсоляции в течение последних 3 месяцев, использование солнцезащитного крема и недостаточное дополнительное потребление витамина D [27].

Недостаточность витамина D (25(ОН)D <30 нг/мл) ассоциирована с повышенным риском метаболического синдрома у женщин в постменопаузе ($n=463$, 45–75 лет), которые не получают дотаций витамина D и не имеют сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [28]. Авторы показали, что недостаточность витамина D соответствует повышению риска метаболического синдрома на 90% (ОР 1,90; 95% ДИ 1,26–2,85), гипертриглицеридемии (ОР 1,55; 95% ДИ 1,13–2,35) и сниженных уровней ЛПВП (ОР 1,60; 95% ДИ 1,19–2,40) ($p<0,05$) по сравнению с женщинами с достаточным уровнем 25(ОН)D. Установленные ассоциации сохранялись после поправок на возраст, время после наступления менопаузы, ИМТ, курение и физическую активность [28].

В кросс-секционном (поперечном) исследовании женщин в возрасте от 35 до 74 лет ($n=680$) более высокие уровни 25(ОН)D в крови были ассоциированы с более низким уровнем глюкозы в крови. В частности, уровень 25(ОН)D <30 нг/мл был связан с уровнем глюкозы в крови более 100 мг/дл (ОР 1,29; 95% ДИ 1,05–1,57) [29]. Прием витамина D в дозе 2500 МЕ/сут в течение 6 недель на фоне диеты с ограничением калорийности у здоровых женщин с повышенной массой тела в постменопаузе достоверно улучшал чувствительность к инсулину ($p<0,05$) [30].

Недостаточность витамина D и другие патологические состояния женщин в постменопаузе

Исследователи F. Gimigliano и соавт. (2018) показали, что сочетание дефицита витамина D и избыточного веса способствует потере мышечной массы

(саркопении) и функции скелетных мышц у женщин в постменопаузе ($n=368$, возраст $67,2\pm 7,8$ года) [31]. Женщины с избыточным весом и гиповитаминозом D имели существенно более высокий риск снижения мышечной массы (ОР 5,70), силы сжатия (ОР 12,05) и работоспособности (ОР 5,84) по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$ во всех случаях). Женщины с нормальным весом и гиповитаминозом D характеризовались более высоким риском снижения мышечной силы (ОШ 7,30; $p<0,001$) и работоспособности (ОШ 3,16; $p<0,001$), однако риск саркопении у них не повышался [31]. Дотации холекальциферола (1000 МЕ/сут, 9 месяцев) женщинам в постменопаузе снижают риск потери равновесия тела и падения [32].

По данным Y. Нао и соавт. (2015), более низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови достоверно ассоциированы ($p<0,001$) с большей толщиной интима-медиа сонных артерий у женщин в постменопаузе ($n=926$). Установленная корреляция была также достоверна в подгруппе женщин с нормальным уровнем глюкозы и с нормальными значениями артериального давления, ИМТ и показателей липидного профиля ($p=0,018$) [33]. В 16-летнем долгосрочном исследовании дефицит витамина D у здоровых женщин в постменопаузе ($n=2016$) являлся предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин с дефицитом витамина D (25(ОН)D <20 нг/мл, $n=788$) определялись повышенные значения ИМТ, повышенные уровни триглицеридов на фоне более низкого уровня ЛПВП в крови; чаще отмечался фактор курения. Риск сердечно-сосудистых заболеваний был на 49% выше в группе женщин с дефицитом витамина D (ОР 1,49; 95% ДИ 1,16–1,92; $p=0,002$) [34].

Сухой кератоконъюнктивит (так называемый синдром «сухого глаза») в постменопаузе и нарушение выработки слезной жидкости чаще встречаются у пациенток с дефицитом витамина D (<20 нг/мл), так как витамин D способствует улучшению биохимических и иммунологических показателей слезы, поверхностного натяжения слезной пленки, меньшему испарению слезы, уменьшению активности хронического неспецифического воспаления роговой оболочки глаза [35]. На фоне недостаточности витамина D снижается выработка не только слезы, но и слюны. Дефицит витамина D приводит к сухости во рту за счет уменьшения секреции слюны околушными железами. Пилокарпинстимулируемый поток слюны снижается на 57% на фоне дефицита витамина D (рис. 3), хотя секреция амилазы не изменилась. Было установлено, что нарушение секреции возникало не вследствие вторичных причин (гипокальциемия, гиперпаратиреоз), а являлось прямым следствием дефицита витамина D. Дотации витамина D₃ нормализовали уровни секреции слюны [36]. Нормализация слюноотделения витамином D имеет важное значение для всасывания многих микронутриентов (в частности, кальция и самого витамина D, цинка, магния, витамина C, витамина K и др.), начиная с ротовой полости [3].

Дотации высоких доз витамина D (40 000 МЕ/нед) также предотвращают недержание мочи в постменопаузе вследствие атонии уретры и мочеточников ($p<0,05$) [37].

Доза витамина D для профилактики остеопороза и коморбидных патологических состояний у женщин в перименопаузе

Результаты крупномасштабных клинических исследований за последние 10 лет показали, что дотации холекальциферола в диапазоне доз 2000–4000 МЕ/сут приводят к более эффективному повышению уровней 25(ОН)D в крови пациента до нормативных параметров/показателей/концентраций [38]. Метаанализ 28 рандомизированных исследований показал, что дотации витамина D в дозах более 2000 МЕ/сут эффективны для снижения резистентности к инсулину [39] и уровней гликированного гемоглобина HbA1c [40].

Метаанализы рандомизированных исследований показали, что дотации холекальциферола в диапазоне доз 2000–4000 МЕ/сут значительно уменьшали уровень С-реактивного белка [41], приводили к снижению потребности в антибиотиках [42], уменьшению боли, возникающей при остеоартрите коленного сустава [43], способствовали повышению силы мышц верхних и нижних конечностей [44].

Коррекцию недостаточности витамина D можно проводить с помощью Детримакс витамин D₃, содержащего 1000 МЕ холекальциферола в 1 таблетке. Детримакс витамин D₃ имеет удобную форму выпуска: таблетки позволяют точно дозировать и восполнять дефицит витамина D₃ в организме [45].

Для профилактики гиповитаминоза D при уровне 25(ОН)D 20–30 нг/мл следует принимать витамин D в дозах 1000–2000 МЕ/сут или 6000–14 000 МЕ/нед [46]. При ожирении, синдроме мальабсорбции, приеме лекарственных средств, влияющих на метаболизм витамина D, – 4000–6000 МЕ/сут. Профилактическая доза витами-

на D – 1000–2000 МЕ/сут – может применяться в течение достаточно длительных интервалов времени (6 месяцев и более) [47, 48].

Важной особенностью использования дозировок холекальциферола в диапазоне 2000–4000 МЕ/сут является более выраженный отклик уровней 25(ОН)D₃ в крови пациента [49, 50]. Например, рандомизированное исследование с участием пожилых добровольцев 25(ОН)D₃ старше 65 лет ($n=305$) показало выраженные дозозависимые эффекты дотаций холекальциферола на уровни 25(ОН)D₃ в крови. На момент начала исследования уровни 25(ОН)D₃ составили 20±7 нг/мл. Через 12 месяцев приема витамина D уровни 25(ОН)D₃ увеличились до 54,8±15,6 нг/мл (в группе принимавших 4000 МЕ/сут) и до 40±10 нг/мл (в группе принимавших 2000 МЕ/сут) [49]. При этом уровни 25(ОН)D₃ более 30 нг/мл достигли 92% пациентов в группе принимавших 4000 МЕ/сут и только 74% – в группе принимавших 2000 МЕ/сут холекальциферола. Ни та, ни другая доза витамина D₃ не ассоциировались со значительными отклонениями уровней кальция или ПТГ от диапазона нормы [50].

Через 3–6 месяцев обычно удается достичь концентрации 25(ОН)D порядка 50–75 нг/мл, после чего рекомендуется перейти на прием холекальциферола в дозе 1000–2000 МЕ с целью профилактики остеопороза и других коморбидных патологий в постменопаузе. Длительность курса Детримакс витамин D₃ и дозировку определяет врач по клиническим и лабораторным критериям (определение концентрации 25(ОН)D в крови через 3 и 6 месяцев после начала лечения).

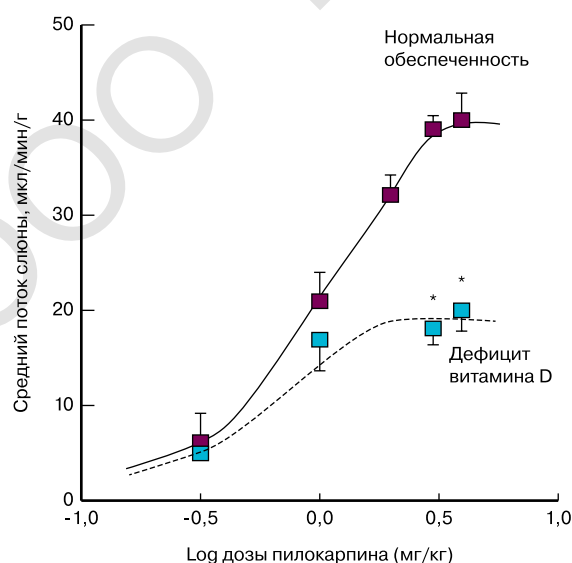
Заключение

Недостаточность витамина D в пери- и постменопаузе является одной из причин развития остеопороза вследствие нарушения кальций-фосфорного обмена в костной ткани. Внекостные проявления недостаточности витамина D сопряжены с повышением хронического воспаления, развитием инсулинорезистентности и сахарного диабета, которые, в свою очередь, усиливают деградацию костной ткани. Систематический анализ результатов 1190 клинических и экспериментальных исследований позволил установить сложные взаимодействия между недостаточностью витамина D, остеопорозом, саркопенией, метаболическим синдромом и новообразованиями молочной железы в период постменопаузы. Адекватные дотации витамина D (2000–4000 МЕ/сут) в период постменопаузы будут восполнять недостаточность витамина D у женщин, способствуя профилактике этих коморбидных патологических состояний.

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патопизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия бета-аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция. Гинекология. 2010; 12(2): 29–36. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Nikonov A.A. Pathophysiology of vegetative-

Рис. 3. Дозозависимая секреция слюны околоушной железой при стимуляции пилокарпином в зависимости от дефицита витамина D [36]



- vascular paroxysms (hot flushes) in women during menopause and the mechanism of action of beta-alanine. New clinical and pharmacological concept. *Gynecology*. 2010; 12 (2): 29-36. (in Russian)].
2. Bueloni-Dias F.N., Orsatti C.L., Cangussu L.M., Poloni P.F., Spadoto-Dias D. et al. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2018; 25(8): 897-903. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001106>.
 3. Гусев Е.И., Захарова И.Т., ред. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. [Gusev E.I., Zakharova I.T., ed. Vitamin D – a paradigm shift. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568p. (in Russian)].
 4. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофеев В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015; 53(4): 403-8. [Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Z.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V., Gilmanov A.Zh., Gurkina E.Yu., Dorofeykov V.V., Ershova O.B., Zazerskaya I.E., Zotkin E.G., Karonova T.L., Marchenkova L.A., Nazarova A.V., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Safonova Yu.A., Skripnikova I.A., Shirinyan L.V. et al. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency and calcium in the adult population of Russia and patients with osteoporosis (based on the prepared clinical guidelines). Scientific and practical rheumatology. 2015; 53 (4): 403-8. (in Russian)].
 5. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Ушаков А.В., Ван В.Ч., Мигаль О.В., Архарова О.М. Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. Медицина в Кузбассе. 2014; 13(3): 32-6. [Zakharov I.S., Kolpinsky G.I., Ushakova G.A., Ushakov A.V., Van V.Ch., Migal O.V., Arkharova O.M. The prevalence of osteopenic syndrome in postmenopausal women. *Medicine in the Kuzbass*. 2014; 13 (3): 32-6. (in Russian)].
 6. Mantovani A., Sani E., Fassio A., Colechia A., Viapiana O., Gatti D. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and bone turnover biomarkers in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018; Oct 10. pii: S1262-3636(18)30195-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.10.001>.
 7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27(2): 184-99. <https://dx.doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
 8. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27(1): 16-28. <https://dx.doi.org/10.1134/S1054661817010151>.
 9. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25(4): 577-87.
 10. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26(2): 274-84.
 11. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26(3): 483-96.
 12. Torshin I.Yu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013; 23(2): 319-27.
 13. Громова О.А., Торишин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 38-47. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N., Spirichev V.B., Limanova O.A., Borovik T.E., Yatsyk G.V. About dosing of vitamin D in children and adolescents. *Questions of modern pediatrics*. 2015; 14 (1): 38-47. (in Russian)].
 14. Tian L., Yang R., Wei L., Liu J., Yang Y., Shao F. et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province Northwestern of China. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(43): e8294. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008294>.
 15. Hermann A.P., Brot C., Gram J., Kolthoff N., Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J. Bone Miner. Res*. 2000; 15(4): 780-7. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.780>.
 16. Bentes C.M., Resende M., Miranda H., Netto C.C., Marinheiro L.P.F. Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in post-menopausal women with metabolic disorders? Brief review. *Diabetes Metab. Syndr*. 2018; 12(1): 65-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.010>.
 17. Park E.J., Lee H.S., Lee S.H., Shim K.W., Cho C., Yoo B.W. The level of vitamin D using the LC-MS/MS method and related factors in healthy Korean postmenopausal women. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2018; 44(10): 1977-84. <https://dx.doi.org/10.1111/jog.13745>.
 18. Ho V., Danieli C., Abrahamowicz M., Belanger A.S., Brunetti V., Delvin E. et al. Predicting serum vitamin D concentrations based on self-reported lifestyle factors and personal attributes. *Br. J. Nutr*. 2018; 120(7): 803-12. <https://dx.doi.org/10.1017/S000711451800199X>.
 19. Yao P., Sun L., Xiong Q., Xu X., Li H., Lin X. Cholecalciferol supplementation promotes bone turnover in Chinese adults with vitamin D deficiency. *J. Nutr*. 2018; Apr 20. PII: 4979595. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/nxy032>.
 20. Bergman G.J., Fan T., McFetridge J.T., Sen S.S. Efficacy of vitamin D₃ supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin*. 2010; 26(5): 1193-201. <https://dx.doi.org/10.1185/03007991003659814>.
 21. Pineda-Moncusi M., Garcia-Perez M.A., Rial A., Casamayor G., Cos M.L., Servitja S. et al. Vitamin D levels in Mediterranean breast cancer patients compared with those in healthy women. *Maturitas*. 2018; 116: 83-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.015>.
 22. Janbabai G., Shekariz R., Hassanzadeh H., Aarabi M., Borhani S.S. A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res*. 2016; 10(1): 30-6.
 23. Karthikayan A., Sureshkumar S., Kadambari D., Vijayakumar C. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2018; 62(4): 452-9. <https://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000062>.
 24. de Sousa Almeida-Filho B., De Luca Vespoli H., Pessoa E.C., Machado M., Nahas-Neto J., Nahas E.A.P. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017; 174: 284-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.009>.
 25. Wang D., Velez de-la-Paz O.I., Zhai J.X., Liu D.W. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol*. 2013; 34(6): 3509-17. <https://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-0929-2>.
 26. Delle Monache S., Di Fulvio P., Iannetti E., Valerii L., Capone L., Nespoli M.G. et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin. Nutr*. 2018; Mar 2. pii: S0261-5614(18)30089-X. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.024>.
 27. Nabak A.C., Johnson R.E., Keuler N.S., Hansen K.E. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? *Public Health Nutr*. 2014; 17(4): 739-46. <https://dx.doi.org/10.1017/S1368980013001973>.
 28. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F., Poloni P.F., Orsatti C.L., Petri Nahas E.A. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in post-

- menopausal women. *Maturitas*. 2018; 107: 97-102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.011>.
29. Valladares T., Cardoso M.R., Aldrich J.M. Higher serum levels of vitamin D are associated with lower blood glucose levels. *Menopause*. 2019; Jan 18. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001308>.
 30. Sukumar D., Shapses S.A., Schneider S.H. Vitamin D supplementation during short-term caloric restriction in healthy overweight/obese older women: Effect on glycemic indices and serum osteocalcin levels. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 410: 73-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.01.002>.
 31. Gimigliano F., Moretti A., de Sire A., Calafiore D., Iolascon G. The combination of vitamin D deficiency and overweight affects muscle mass and function in older post-menopausal women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2018; 30(6): 625-31. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-018-0921-1>.
 32. Cangussu L.M., Nahas-Neto J., Orsatti C.L., Poloni P.F., Schmitt E.B., Almeida-Filho B., Nahas E.A. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2016; 23(3): 267-74. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000525>.
 33. Hao Y., Ma X., Luo Y., Xu Y., Xiong Q., Zhu J. et al. Inverse association of serum vitamin D in relation to carotid intima-media thickness in Chinese postmenopausal women. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0122803. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122803>. eCollection 2015.
 34. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L., Stilgren L., Eiken P., Mosekilde L. et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 167(4): 553-60. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-12-0283>.
 35. Yildirim P., Garip Y., Karci A.A., Guler T. Dry eye in vitamin D deficiency: more than an incidental association. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016; 19(1): 49-54. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12727>.
 36. Glijer B., Peterfy C., Tenenhouse A. The effect of vitamin D deficiency on secretion of saliva by rat parotid gland in vivo. *J. Physiol.* 1985; 363: 323-34. <https://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015713>.
 37. Oberg J., Verelst M., Jorde R., Cashman K., Grimnes G. High dose vitamin D may improve lower urinary tract symptoms in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 173: 28-32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.03.013>.
 38. Katano-Toki A., Satoh T., Tomaru T., Yoshino S., Ishizuka T., Ishii S. et al. THRSP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differentiation. *Mol. Endocrinol.* 2013; 27(5): 769-80. <https://dx.doi.org/10.1210/me.2012-1332>.
 39. Yamaguchi H., Yoshida S., Muroi E., Yoshida N., Kawamura M., Kouchi Z. et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling pathway mediated by p110 α regulates invadopodia formation. *J. Cell Biol.* 2011; 193(7): 1275-88. <https://dx.doi.org/10.1083/jcb.201009126>.
 40. Kemmochi S., Fujimoto H., Woo G.H., Hirose M., Nishikawa A., Mitsumori K., Shibutani M. Preventive effects of calcitriol on the development of capsular invasive carcinomas in a rat two-stage thyroid carcinogenesis model. *J. Vet. Med. Sci.* 2011; 73(5): 655-64.
 41. Kim G., Bae J. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016; 32(9): 913-20. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.023>.
 42. Muscogiuri G., Palomba S., Caggiano M., Tafuri D., Colao A., Orio F. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2016; 53(2): 538-42. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-015-0745-0>.
 43. Roskies M., Dolev Y., Caglar D., Hier M.P., Mlynarek A., Majdan A., Payne R.J. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 41(3): 160-3.
 44. Roehlen N., Doering C., Hansmann M.L., Gruenewald F., Vorlaender C., Bechstein W.O. et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in hashimoto's thyroiditis and differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 527. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00527>. eCollection 2018.
 45. Рожинская Л.Я. Остеопороз в эндокринологии. Opinion Leader. 2018; 1: 66-8. [Rozhinskaya L.Ya. Osteoporosis in endocrinology. Opinion Leader. 2018; 1: 66-8. (in Russian)].
 46. Лесняк О.М., ред. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина Д и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 92 с. [Lesnyak O.M., ed. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in the adult population and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis. M.: GEOTAR-Media; 2016. 92 p. (in Russian)].
 47. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
 48. Hin H., Tomson J., Newman C., Kurien R., Lay M., Cox J. et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos. Int.* 2017; 28(3): 841-51. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3833-y>.
 49. Gaffney-Stomberg E., Lutz L.J., Shcherbina A., Rieke D.O., Petrovick M., Cropper T.L. et al. Association between single gene polymorphisms and bone biomarkers and response to calcium and vitamin D supplementation in young adults undergoing military training. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32(3): 498-507. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3008>.
 50. Yao P., Sun L., Lu L., Ding H., Chen X., Tang L. et al. Effects of genetic and nongenetic factors on total and bioavailable 25(OH)D3 responses to vitamin D supplementation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(1): 100-10. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2930>.

Поступила 12.04.2019

Принята в печать 19.04.2019

Received 12.04.2019

Accepted 19.04.2019

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (916) 108-09-03. E-mail: unesco.gromova@gmail.com, сайт: pharmacoinformatics.ru; http://bigdata-mining.ru в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ, Россия РИНЦ SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 42. Телефон: 8 (499) 135-24-89. Scopus Author ID: 7003300274, РИНЦ SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» МЗ РФ. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-11-83. E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru
Малаяская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, Россия, Северо-Западный федеральный округ, Архангельская область, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51. Телефон: (8182)28-57-91; факс/8182/28-65-95. E-mail: nauka@nsmu.ru

About the authors:

Gromova, Olga A., MD, professor, science head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, Vavilova str. 42. Tel.: +74997833327. E-mail: unesco.gromova@gmail.com SPIN-код: 6317-9833, AuthorID: 94901,

Scopus Author ID: 7003589812 ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, WOS ID J-4946-2017

Torshin, Ivan Yu., PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics.

119333, Russian Federation, Moscow, Vavilova, 42. Tel.: +74997833327. E-mail: tiy135@ccas.ru Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114

AuthorID: 54104, ORCID iD 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683-2018

Tetruashvili, Nana K., MD, head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381183. E-mail: tetrauly@mail.ru

Malyvskaya, Svetlana I., MD, professor, head of sciences FGBOU VO SevGMU of the Ministry of Health of Russia, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51. Tel.: +78182285791, fax: + 78182286595. E-mail: nauka@nsmu.ru

DETRIMAX[®]

VITAMIN D₃

1000 ME
в 1 таблетке Детримакс Витамин Д₃



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

Для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее **1500-2000 ME** витамина D в сутки.
(Уровень доказательности AI)²

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.Ф.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ