

## Ноцицепция: роли витамина D

Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Путилина М.В.<sup>3</sup>, Сардарян И.С.<sup>4</sup>, Федотова Л.Э.<sup>5</sup>, Лиманова О.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; <sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

<sup>1</sup>Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; <sup>2</sup>Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

<sup>3</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>4</sup>Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>5</sup>Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

**Цель исследования** – систематический компьютерный анализ научной литературы по вопросу взаимосвязи между эффектами витамина D и ноцицепции (включая воздействие недостаточности/дефицита витамина D на формирование болевого синдрома).

**Материал и методы.** По запросу «(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 2318 ссылок, в том числе 77 ссылок по альфакальцидолу. Компьютерный анализ данного массива публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации.

**Результаты и обсуждение.** Систематический компьютерный анализ текстов 2318 исследований взаимосвязей между ноцицепцией и витамином D показал, что анальгетические эффекты витамина осуществляются посредством противовоспалительного действия, а также регулирования серотонинергической, дофаминергической и опиоидергической нейротрансмиссии. Сниженные уровни основного метаболита витамина D – 25(OH)D – в крови являются фактором риска снижения болевого порога при миалгии, фибромиалгии, артралгии, дорсалгии и ряда невралгий.

**Заключение.** У пациентов с нарушениями конвертации активных метаболитов витамина D в почках (прежде всего у пожилых) эффективность применения препаратов на основе холекальциферола снижена, что обуславливает необходимость использования активных форм витамина D.

**Ключевые слова:** ноцицепция; фибромиалгия; невралгия; альфакальцидол.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. Ноцицепция: роли витамина D. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):145–153. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-145-153

### Nociception: the roles of vitamin D

Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Putilina M.V.<sup>3</sup>, Sardaryan I.S.<sup>4</sup>, Fedotova L.E.<sup>5</sup>, Limanova O.A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center for Informatics and Management, Russian Academy of Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>4</sup>Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>5</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

<sup>1</sup>44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; <sup>2</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; <sup>3</sup>1, Ostrovityanov St.,

Moscow 117997, Russia; <sup>4</sup>2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia; <sup>5</sup>8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia

**Objective:** to carry out a systematic computer-assisted analysis of scientific literature on the relationships between the effects of vitamin and nociception (including the impact of vitamin D deficiency on the development of pain syndrome).

**Material and methods.** For the query “(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)”, 2318 references, including 77 references on alpha-calcidol, were found in the biomedical publications database PubMed. The computer-assisted analysis of this array of publications was carried out using the current big data analysis methods developed within the topological and metric approaches to recognition/classification problems.

**Result and discussion.** A systematic computer-assisted text analysis of 2318 studies on the relationships between nociception and vitamin D showed that the analgesic effects of the vitamin are by anti-inflammatory action and the regulation of serotonergic, dopaminergic, and opioidergic neurotransmission. The lower blood levels of the major vitamin D metabolite 25 (OH)D is a risk factor for decreased pain threshold in myalgia, fibromyalgia, arthralgia, dorsalgia, and a number of neuralgias.

**Conclusion.** In patients with impaired renal conversion of active vitamin D metabolites (especially in the elderly), the efficacy of cholecalciferol-based drugs is reduced, which makes it necessary to use the active forms of vitamin D.

**Keywords:** nociception; fibromyalgia; neuralgia; alpha-calcidol.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

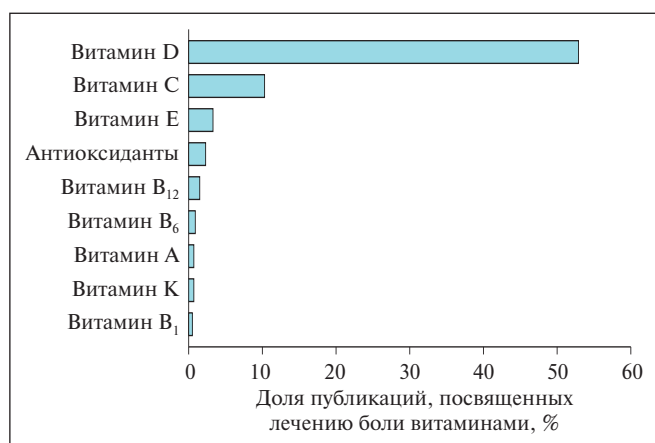
**For reference:** Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. Nociception: the roles of vitamin D. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):145–153. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-145-153

Фармакотерпия боли строится на использовании широкого диапазона средств с анальгетическим действием, таких как опиоидные препараты, ненаркотические анальгетики (анальгин, бутадон, парацетамол, мефенамовая кислота, пироксикам и др.), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и витаминные препараты. Наиболее известными витаминами с анальгетическими свойствами являются цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) и тиамин (витамин В<sub>1</sub>) [1, 2], которые традиционно используются для лечения боли в спине, синдрома грушевидной мышцы, воспаления седалищного нерва, полиневропатии [3].

Однако результаты поисков в базе данных PubMed исследований противоболевых эффектов витаминов показали, что наиболее изученным витамином, участвующим в регуляции боли, является витамин D (рис. 1) [4]. Действительно, обеспеченность витамином D имеет важное значение для снижения хронического воспаления, нормализации процессов ноцицепции и функционирования мышц [5]. Поэтому повышение обеспеченности витамином D является одним из важных направлений профилактики и терапии болевого синдрома.

**Цель** настоящего исследования – систематический компьютерный анализ научной литературы по вопросу взаимосвязи между эффектами витамина D и ноцицепции (включая воздействие недостаточности/дефицита витамина D на формирование болевого синдрома).

**Материал и методы.** По запросу «(pain OR nociception) AND (vitamin D OR cholecalciferol OR VITD OR CALCITRIOL OR HYDROXYVITAMIN OR DIHYDROXYVITAMIN OR ALPHACALCIDOL)» в базе данных биомедицин-



**Рис. 1.** Результаты анализа противоболевых эффектов витаминов (по данным 5687 публикаций в PubMed).

Наиболее активно изучаются эффекты именно витамина D

**Fig. 1.** Results of analysis of the analgesic effects of vitamins (according to the data of 5687 publications in PubMed). The effects of vitamin D are most actively being tested

ских публикаций PubMed найдено 2318 ссылок, в том числе 77 ссылок по альфакальцидолу. Компьютерный анализ данного массива публикаций был осуществлен посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [6–8]. В результате проведенного анализа были выделено более 500 наиболее информативных ключевых слов, которые отличают публикации, посвященные взаимосвязи витамина D и ноцицепции, от публикаций, составивших контрольную выборку (рис. 2).

**Результаты и обсуждение.** Анализ наиболее информативных ключевых слов показал, что дефицит витамина D ассоциирован с широким кругом патологий с выраженным компонентом боли. Прежде всего это боль, ассоциированная с нарушениями метаболизма костей (костная боль, общая костная боль, боль в спине и др.), и боль, связанная с нарушениями функции мышц (костно-мышечная боль, фибромиалгия, миалгия), происходящими на фоне дефицита витамина D [4].

Кроме того, дефицит витамина D ассоциирован с феноменом повышенной болевой чувствительности во всем теле, артралгией, невралгией и другими разновидностями хронической боли. Ассоциация между дефицитом витамина D и повышенным индексом массы тела [4] способствует усилению нагрузки на костно-мышечную систему и, как результат, увеличению интенсивности боли и осложнению ее фармакотерапии. Дисплазия соединительной ткани, возникающая на фоне дефицита витамина D и вызывающая растяжение связочного аппарата и возрастную атрофию мышц, способствует опущению, дистопии внутренних органов, что может провоцировать болевые реакции. На фоне дефицита витамина D формируется хроническое воспаление, что проявляется повышенными значениями провоспалительных биомаркеров крови, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкины (ИЛ) и др., и также способствует снижению болевого порога.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) показал, что с болевым синдромом и недостаточностью витамина D (диагноз E55 по МКБ-10) были достоверно ассоциированы по крайней мере 11 диагнозов по МКБ-10. Среди патологических состояний, в которых представлен компонент хронической боли, с недостаточностью витамина D были ассоциированы нарушения метаболизма кости (M81.0 Постменопаузный остеопороз, M89.9 Болезнь костей неуточненная и др.), нарушения функции почек (N19 Почечная недостаточность неуточненная, N18.9 Хроническая болезнь почки неуточненная, N20 Камни почки и мочеточника) и другие патологии с выраженным болевым синдромом (M79.1 Миалгия, M35.3 Ревматическая полимиалгия и др., рис. 3).

В целом, проведенный анализ всего массива литературы указал на следующие направления исследований взаимосвязи дефицита витамина D и патофизиологии боли: 1) молекулярно-физиологические механизмы противоболевого действия витамина D; 2) клинико-эпидемиологическая характеристика взаимосвязей между уровнями 25(OH)D в крови и болевой симптоматикой; 3) клинические исследования эффектов введения в рацион витамина D<sub>3</sub> на патологии с болевой симптоматикой.

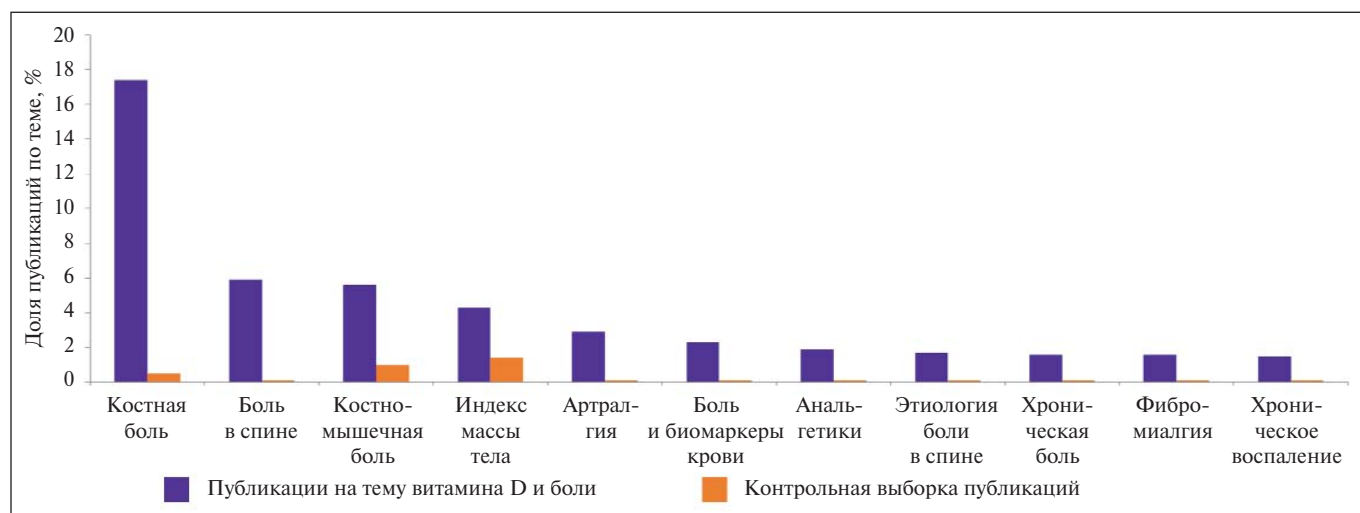
**О молекулярно-физиологических механизмах антиноцицептивного действия витамина D.** В эксперименте добавление витамина D в рацион крыс ослабляло проявления невропатической боли в модели ущемления седалищного нерва, приводящего к термической гипералгезии, механической и холодовой аллодинии. После воспроизведения модели боли применение витамина D (1000 МЕ/кг внутривнутрибрюшинно, 21 сут) способствовало снижению чувствительности к холодным и к тепловым стимулам [9].

Противоболевое действие связано, в частности, с противовоспалительным действием витамина D, включающим снижение уровней провоспалительных цитокинов, воздействие на функцию Т-лимфоцитов, ингибирование синтеза/секреции простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [10]. Витамин D ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов хелперов Th1 и Th0 путем ингибирования ИЛ2, интерферона γ и ФНОα и способствует размножению регуляторных клеток, облегчая синтез противовоспалительного ИЛ10 [4]. Более высокие уровни 25(OH)D в крови соответствуют снижению уровней провоспалительных цитокинов ФНОα (r=-0,651; p<0,001), ИЛ6 (r=-0,457; p<0,001), ИЛ8 (r=-0,755; p<0,001) и ИЛ1β (r=-0,628; p<0,001) у пациентов с ишемической болезнью сердца [11].

В моделях невропатической боли витамин D уменьшает боль посредством *модулирования опиоидных сигнальных путей*. Добавление витамина D в рацион крыс улучшало механические ноцицептивные пороги, снижало механическую гипералгезию и холодовую аллодинию. Транскриптомный анализ головного мозга, ганглиев дорсального корешка, тканей спинного мозга показал, что употребление витамина способствовало регуляции экспрессии генов, ассоциированных с передачей опиоидных сигналов (23 гена, в том числе гены эндорфинов Pdyn, Penk, Pomc), ноцицепцией (14 генов), аллодинией (8 генов) и ростом аксонов (37 генов). По крайней мере 21 из этих генов регулируется при участии рецепторов витамина D [12].

Хроническая боль при недостаточности витамина D также взаимосвязана с нарушениями в *эндоканнабиноидной системе* и, одновременно, в *микробиоте кишечника*. В эксперименте дефицит витамина D у мышей вызывал снижение разнообразия микробиома кишечника (увеличение представленности *Firmicutes*, уменьшение – *Verrucomicrobia* и *Bacteroidetes*), что сопровождалось тактильной аллодинией, повышенной возбудимостью нейронов и изменениями эндоканнабиноидной системы на уровне спинного мозга. Снижение разнообразия микробиома также сопровождалось снижением уровней эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерина в двенадцатиперстной и толстой кишке [13].

Противоболевое действие может также возникать в результате *нейростероидных эффектов витамина D*. В частности, активированные VDR-рецепторы принципиально важны для биосинтеза дофамина и для регуляции нейротрофических факторов NGF, NT-3 и GDNF. В эксперименте



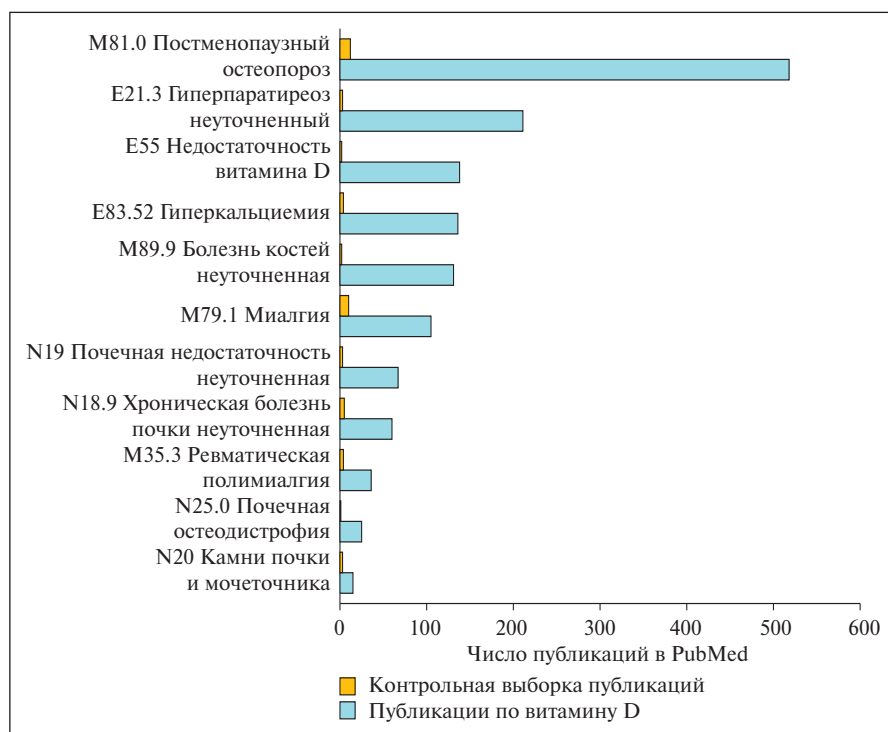
**Рис. 2.** Примеры наиболее информативных ключевых слов, достоверно ассоциированных с публикациями, в которых анализируется соотношение между витамином D и ноцицепцией. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 2150 случайно выбранных статей из 863 952 найденных по запросу «(pain OR nociception) NOT vitamin D NOT cholecalciferol NOT VITD NOT CALCITRIOL NOT HYDROXYVITAMIN NOT DIHYDROXYVITAMIN» в базе данных PubMed, т. е. исследования по ноцицепции, не имеющие отношения к витамину D

**Fig. 2.** Examples of the most informative keywords that are significantly associated with the publications that analyze the relationship between vitamin D and nociception. As a control sample of publications, the authors used 2150 randomly selected articles from 863,952 found for the query «(pain OR nociception) NOT vitamin D NOT cholecalciferol NOT VITD NOT CALCITRIOL NOT HYDROXYVITAMIN NOT DIHYDROXYVITAMIN» in the PubMed database, i. e. studies on nociception that are unrelated to vitamin D

было показано, что витамин D способствует поддержанию уровней дофамина и серотонина [14], что важно для снижения болевых ощущений [15].

Исследования показали действие витамина D на ноцицепцию через модуляцию цикла сна и бодрствования. Нарушения сна играют важную роль в формировании гипералгезии и ассоциированы со сниженными уровнями витамина D [16].

**Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязей между уровнями 25(OH)D в крови и ноцицепцией.** Результаты фундаментальных исследований противоболевых эффектов витамина D подтверждаются клиническими и эпидемиологическими данными. Наиболее хорошо изучена ассоциация недостаточности витамина D с *костной и мышечной болью*. Распространенность недостаточности витамина D в крупномасштабном исследовании пациентов со костно-мышечными болями [n=14 925, средний возраст – 47,2 (20,0–99,0) года] была весьма высока и составила 73,9% [17].



**Рис. 3.** Результаты рубрикации исследований взаимосвязи недостаточности витамина D и боли по диагнозам МКБ-10. Ассоциированные диагнозы включают нарушения метаболизма кости, функции почек и другие патологии с болевым синдромом. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования по ноцицепции, не имеющие отношения к витамину D (см. рис. 2). Обращает на себя внимание значительное количество исследований остеопороза после менопаузы, ассоциированного с хронической болью костей на фоне крайне низкой обеспеченности витамином D

**Fig. 3.** Results of rubrication of studies on the relationship between vitamin D deficiency and pain according to ICD-10 diagnoses. The associated diagnoses include bone metabolic disturbances, kidney dysfunction, and other diseases in pain syndrome. As a control sample of publications, the authors used studies on nociception that are unrelated to vitamin D (see Fig. 2). Noteworthy are a significant number of studies on postmenopausal osteoporosis associated with chronic bone pain in the presence of extremely low vitamin D adequacy

Недостаточность витамина D ассоциирована с *болезненностью большой берцовой кости*. Сравнение группы пациентов в возрасте  $46,8 \pm 14,8$  года (n=118) и контрольной группы (n=114) показало, что уровень 25(OH)D был значительно ниже (p=0,001), а распространенность дефицита 25(OH)D была значительно выше у пациентов (75,4%) по сравнению с контролем (23,6%; p=0,001) [18].

Метаанализ 12 исследований (851 случай фибромиалгии, 862 человека из групп контроля) подтвердил, что уровни 25(OH)D в крови пациентов с фибромиалгией были достоверно ниже, чем в контроле, в среднем на  $-5,2$  нг/мл (95% ДИ от  $-10,3$  до  $-1,5$  нг/мл) [19] (рис. 4).

Метаанализ 81 когортного исследования (n=50 834) подтвердил, что у пациентов с *артритом, миалгией и хронической болью во всем теле* уровни 25(OH)D значительно ниже, чем в контрольной группе пациентов без боли. По сравнению с контролем средняя концентрация 25(OH)D была значительно ниже у пациентов с артритом ( $-4,92$  нг/мл; p<0,001), с миалгией ( $-3,6$  нг/мл; p=0,003) и хронической повсеместной болью ( $-3,22$  нг/мл; p<0,001) [20].

Уровни 25(OH)D ассоциированы с интенсивностью *артралгии* [21]. У пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=340) нормальная обеспеченность витамином D [25(OH)D >30 нг/мл] соответствует снижению деградации хрящевой ткани, синовиита и дисфункции по шкале WOMAC [22].

Кросс-секционное исследование показало, что дефицит витамина D ассоциирован с усилением *невропатической боли у пациентов с ревматоидным артритом* (n=93); установлена отрицательная корреляция между 25(OH)D и оценкой невропатической боли по шкале LANSS (p=0,001). При этом распространенность болевого синдрома была в 5,8 раза выше у пациентов с дефицитом витамина D в сыворотке крови [25(OH)D <20 нг/мл], чем у пациентов с достаточной обеспеченностью витамином D [25(OH)D >30 нг/мл]. Более того, уровень 25(OH)D в крови являлся информативным предиктором наличия болевого синдрома при ревматоидном артрите (площадь под кривой, AUC=0,71) [23]. Систематический анализ 11 исследований (n=5137) подтвердил, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) ассоциирован с прогрессированием подтвержденного рентгенологически *остеоартрита коленного сустава* [24].

Уровни 25(OH)D являются одним из факторов, влияющих на интенсивность невралгии. Так, у пациентов с *карпальным туннельным синдромом* уровни 25(OH)D были значительно



ниже, чем у пациентов без патологии ( $p=0,003$ ) [25]. Карпальный туннельный синдром коморбиден с ожирением и с недостаточностью витамина D. При этом более высокие уровни 25(OH)D соответствовали лучшему функциональному состоянию пациентов и более низким уровням боли ( $p=0,06$ ) [26].

Дефицит витамина D [25(OH)D <20 нг/мл] обнаружен у 85,7% пациентов в возрасте 18–70 лет с болью в пояснице ( $n=98$ ) и был ассоциирован с более высоким баллом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ;  $p<0,001$ ;  $r=-0,594$ ) [27]. Метаанализ 14 исследований ( $n=2602$ ) подтвердил высокую распространенность недостаточности витамина D у пациентов с болью в пояснице [28].

Уровни 25(OH)D воздействуют на интенсивность боли при стенокардии. В исследовании пациентов со стабильной стенокардией ( $n=42$ ) и здоровых добровольцев ( $n=42$ ) авитаминоз D [25(OH)D <10 нг/мл] установлен у 78,6% пациентов и только у 7,1% участников из контрольной группы. Уровень 25(OH)D являлся значимым предиктором наличия давящих болей в груди при стенокардии: повышение уровня 25(OH)D на каждый 1 нг/мл было ассоциировано с 30% снижением риска возникновения боли [29].

Важно отметить, что патологии мышц, сопровождающиеся болью (в том числе миопатия, миалгия, рабдомиолиз), являются распространенными побочными эффектами терапии статинами, особенно в высоких дозах. Анализ когорты пожилых (60–64 года;  $n=1556$ ) показал, что применение статинов было ассоциировано с навязчивой болью в теле. Эта связь была особенно очевидна у пациентов с дефицитом витамина D (<20 нг/л; отношение шансов 1,8; 95% ДИ 1,2–2,8;  $p=0,003$ ) [30]. Кросс-секционное исследование пациентов, получавших статины ( $n=1210$ ), указало на корреляцию между дефицитом витамина D и мышечными симптомами, ассоциированными со статинами. Тяжелый гиповитаминоз D (<8 нг/мл) отмечен у 77% получавших статины пациентов, у которых наблюдалась боль в мышцах, и только у 37% пациентов без боли [31]. Таким образом, витамин D является весьма важным компонентом адъювантной терапии с использованием статинов.

Кроме того, в клинико-эпидемиологических исследованиях установлены и другие патологии, интенсивность боли при которых ассоциирована с уровнями 25(OH)D в крови. В частности, эти уровни ассоциированы с качеством жизни пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Сравнительное исследование групп пациентов с ГАМП ( $n=55$ ) и здоровых добровольцев ( $n=129$ ) показало, что дефицит вита-

мина D чаще встречался при наличии ГАМП (80%, контроль – 34,9%). Депрессия (43,7%, контроль – 20,2%) и тревожность (52,8%, контроль – 10,9%) по госпитальной шкале тревожности и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) также чаще встречались при наличии ГАМП. Дефицит витамина D, депрессия и тревожность были коморбидны костно-мышечной боли (ГАМП – 85,5%, контроль – 0%). Назначение витамина D и повышенное потребление кальция значительно снижали симптоматику ГАМП, снижали психологический стресс и повышали качество жизни [32].

Более низкие уровни 25(OH)D ассоциированы с болью внизу живота у пациенток 18–30 лет с дисменореей ( $n=100$ ). Недостаточность витамина D установлена у 23% обследованных, дефицит – у 45% и авитаминоз D – у 32%. Балл боли по ВАШ увеличивался при снижении уровней 25(OH)D в крови ( $r=-0,320$ ;  $p=0,002$ ) [33]. Хроническая боль в шее у женщин ( $n=50$ ) была ассоциирована с более низким уровнем 25(OH)D и ферритина ( $p<0,05$ ). Значения этих двух переменных позволяют различать пациенток и представительниц контрольной группы с точностью до 85% [34].

У пациентов с хронической головной болью напряжения ( $n=100$ ) отмечена более частая встречаемость болезненности мышц и дефицита витамина D по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы ( $n=100$ ).

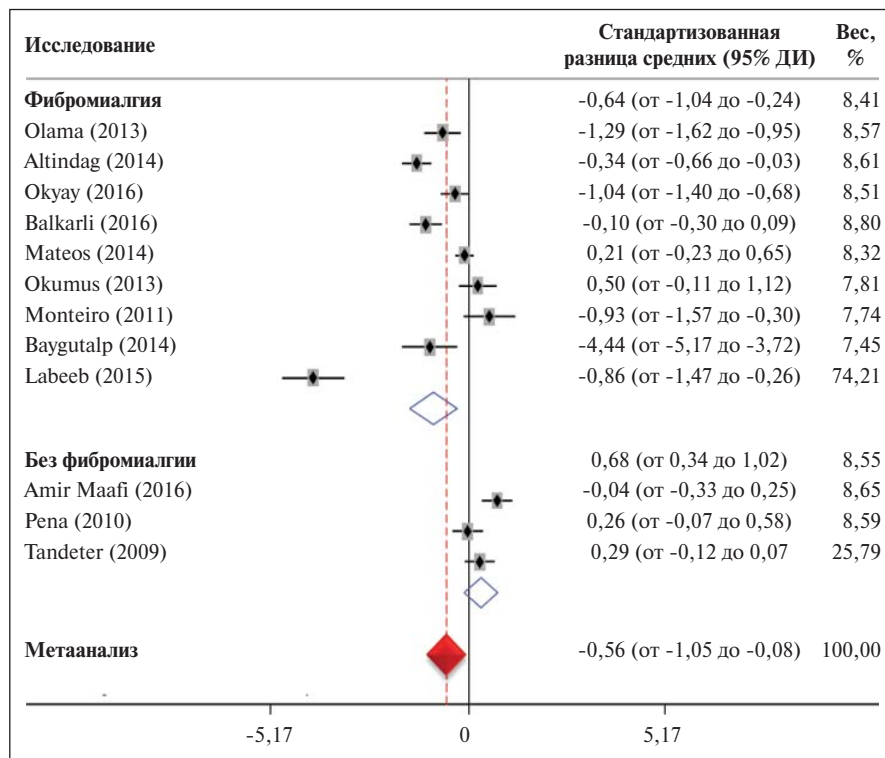


Рис. 4. Стандартизованная средняя разница уровней 25(OH)D между пациентами с фибромиалгией и без нее: результаты метаанализа 12 исследований (адаптировано из [19]).

1 ед. стандартизованного отклонения соответствует приблизительно 10 нг/мл

Fig. 4. The standardized mean difference in 25(OH)D levels between patients with and without fibromyalgia: results of a meta-analysis of 12 studies (adapted from [19]). One unit of standardized deviation corresponds to approximately 10 ng/ml

Средние уровни 25(OH)D в сыворотке были значительно ниже у пациентов (14,7 нг/мл), чем в контроле (27,4 нг/мл). Распространенность дефицита витамина D [25(OH)D <20 нг/мл] была выше у пациентов (71%, контроль – 25%). Пациенты также характеризовались более частой костно-мышечной болью (79%, контроль – 57%), причем была установлена достоверная корреляция между уровнями 25(OH)D в сыворотке и болезненностью мышц ( $r=0,85$ ) [35].

**Клинические исследования влияния приема витамина D<sub>3</sub> на болевые симптомы.** Как было отмечено ранее, дефицит витамина D ассоциирован с фибромиалгией. Систематический анализ 14 исследований подтвердил, что у пациентов с фибромиалгией уровни витамина D достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев (в среднем на 6,7 нг/мл). Назначение витамина D в дозе 2400–7000 МЕ/сут способствовало снижению балла по ВАШ при *фибромиалгии* [36]. Метаанализ 4 исследований (n=287) подтвердил, что прием препаратов витамина D *пациентами с хронической неспецифической болью* приводил к достоверному снижению баллов боли по ВАШ по сравнению с плацебо [37].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что прием препаратов витамина D (60 000 МЕ/нед, 12 нед) тормозил снижение показателей физической активности и боли у *пациентов с сахарным диабетом 2-го типа*, ассоциированное с лечением симвастатином (n=28). Кардиореспираторная подготовка снизилась на 8,4% ( $p<0,05$ ) после 12 нед терапии симвастатином. Прием витамина D тормозил снижение кардиореспираторной подготовки до 0,6% ( $p<0,05$ ). Прием витамина D без приема статинов улучшал кардиореспираторную подготовку на 7,1% и повышал митохондриальную активность на 16,7% ( $p<0,05$ ) [38].

Назначение витамина D (4000 МЕ/сут, 16 нед) *пациентам с избыточной массой тела и с болью в пояснице* (n=54) приводило к значительному снижению интенсивности боли в пояснице среди участников с недостаточностью витамина D [25(OH)D <30 нг/мл] на момент начала исследования [39]. Прием витамина D (3200 МЕ/сут, 5 нед) снижал воспаление в параспинальных скелетных мышцах у пациентов с болью в пояснице. В частности, витамин D снижал уровень 8-изопростанов в параспинальной мышце ( $p<0,05$ ) [40].

Прием витамина D (40 000 МЕ/нед, 6 мес) *пациентами с остеоартритом* уменьшал окислительные повреждения белков, боль по ВАШ ( $p=0,002$ ), улучшал качество жизни по шкале SF-12 ( $p=0,005$ ), мышечную силу рук и физическую работоспособность, особенно у пациентов с недостаточностью витамина D (<30 нг/мл; n=175) [41]. Метаанализ 4 рандомизированных исследований пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=1136) подтвердил, что прием 2000 МЕ/сут витамина D значительно снижал боль по шкале WOMAC [42]. Фармакологическая коррекция болевых синдромов у пациентов с хронической ишемией головного мозга с эндотелиальной дисфункцией также предполагает использование витаминов с анальгезирующим эффектом, и в частности прием витамина D [43].

У пациентов с нарушениями конвертации активных метаболитов витамина D в почках эффективность примене-

ния препаратов на основе холекальциферола снижена, что обуславливает необходимость использования активных форм витамина D. В первую очередь это относится к пожилым пациентам. В ряде исследований была показана перспективность *применения активной формы витамина D альфакальцидола* для противовоспалительной и противоболевой терапии. Прием альфакальцидола (0,5 мкг/сут, 90 сут) способствует эффективной регуляции маркеров воспаления у пожилых людей с синдромом сухости (n=110): прием альфакальцидола увеличивал уровни противовоспалительного ИЛ10 ( $p=0,005$ ) и уменьшал соотношение ИЛ6/ИЛ10 ( $p=0,008$ ) [44].

Одним из проявлений хронической патологии почек является акне с выраженным провоспалительным компонентом [45]. Выраженное *противовоспалительное действие альфакальцидола* отмечено и при лечении тяжелых форм акне (n=200): прием 0,25 мкг/сут альфакальцидола в течение 3 мес приводило к достоверному повышению уровней 25(OH)D ( $p<0,05$ ), снижению уровней провоспалительных ИЛ6 и ФНО $\alpha$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой плацебо [46], причем без каких-либо побочных эффектов.

Прием комбинации «1 мкг/сут альфакальцидола + 500 мг/сут кальция + 70 мг/нед алендроната» в течение 24 мес был более эффективен для уменьшения боли в спине, чем комбинации «70 мг/нед алендроната + 1000 мг/сут кальция + 1000 МЕ/сут холекальциферола». В то время как 80% пациентов в группе принимавших алендронат и альфакальцидол излечились от боли в спине к 24-му месяцу, в группе принимавших комбинацию «алендронат + холекальциферол» такой эффект был отмечен только у 30% ( $p<0,003$ ). Уменьшение боли также происходило быстрее в группе пациентов, принимавших «алендронат + альфакальцидол» [47, 48]. Прием 1 мкг/сут альфакальцидола в течение 16 нед также способствовал снижению боли у пациентов с ревматоидным артритом [49].

Альфакальцидол в Российской Федерации представлен лекарственным препаратом Альфа D<sub>3</sub>. Препарат выпускается в виде мягких желатиновых капсул (№ 30 и № 60), содержащих масляный раствор, в дозировке 0,25; 0,5 и 1 мкг [50]. Разнообразие форм выпуска и дозировок позволяет эффективно использовать препарат Альфа D<sub>3</sub> в различных клинических ситуациях: от индивидуального подбора дозировки до лечения тяжелых форм остеопороза. Зарегистрированными показаниями к применению в Российской Федерации являются заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>: остеопороз (в том числе постменопаузный, сенильный, стероидный и др.); остеоидистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз; витамин D-резистентный рахит и остеомаляция. Капсулы Альфа D<sub>3</sub> принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, один раз в день. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. Длительность курса лечения определяется индивидуально [50]. Производство готовой лекарственной формы Альфа D<sub>3</sub> находится в Германии и соответствует европейским стандартам качества.

**Заключение.** Представлены результаты анализа 2318 публикаций, посвященных взаимосвязи обеспеченности витамином D и болевой симптоматики при различных патологиях. Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования указали на более высокие уровни 25(OH)D в крови как фактор противоболевого действия. Результаты молекулярно-физиологических исследований позволяют утверждать, что противоболевое действие витамина D связано с модуляцией опиоидергической, дофаминергической, серотонинергической нейротрансмиссии

и с противовоспалительным действием витамина. Клинические испытания показали, что прием препаратов витамина D<sub>3</sub> в форме холекальциферола в дозах 2000–5000 МЕ/сут курсами по 4–12 нед способствует профилактике боли. Этот режим лечения, однако, не приведет к ожидаемым противоболевым эффектам у пациентов с патологией почек и с врожденными аномалиями почечной конвертации витамина D, в том числе у пациентов пожилого возраста. У таких пациентов перспективно использование альфакальцидола в дозах 0,5–1 мкг/сут длительными курсами (6 мес и более).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гусев ЕИ. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(1):40-51. [Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin on the level of human proteome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;(1):40-51 (In Russ.)].
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Путилина МВ и др. О механизмах синергидного действия толперизона, мелоксикама и витаминов группы В в терапии периферических болевых синдромов. *Медицинский Совет*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, et al. About the mechanisms of synergistic action of tolperisone, meloxicam and B vitamins in the treatment of peripheral pain syndromes. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(8):54-64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-54-64 (In Russ.)].
3. Crawford C, Boyd C, Paat CF, et al. Dietary Ingredients as an Alternative Approach for Mitigating Chronic Musculoskeletal Pain: Evidence-Based Recommendations for Practice and Research in the Military. *Pain Med*. 2019 Jun 1;20(6):1236-47. doi: 10.1093/pm/pnz040
4. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. ISBN 978-5-9704-4058-2 [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D – smena paradigmny* [Vitamin D – a paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p. ISBN 978-5-9704-4058-2 (In Russ.)].
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гилельс АВ, Томилова ИК. Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица. *Медицинский Совет*. 2020;(21):14-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Gilel's AV, Tomilova IK. Effects of inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):14-24 (In Russ.)].
6. Torshin IYu, Rudakov KV. 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 Recognit Image Anal*. 2017 Apr;27:184-99. doi: 10.1134/S1054661817020110
7. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015 Oct;25:577-87. doi: 10.1134/S1054661815040252
8. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2016 Jul;26(3):483-96. doi: 10.1134/S1054661816030202
9. Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, et al. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats. *Nutr Neurosci*. 2019 Oct;22(10):700-5. doi: 10.1080/1028415X.2018.1435485. Epub 2018 Feb 12.
10. Helde-Frankling M, Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 18;18(10):2170. doi: 10.3390/ijms18102170
11. Liu Y, Peng W, Li Y, et al. Vitamin D Deficiency Harms Patients with Coronary Heart Disease by Enhancing Inflammation. *Med Sci Monit*. 2018 Dec 24;24:9376-84. doi: 10.12659/MSM.911615
12. Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019 Oct;56(10):7208-21. doi: 10.1007/s12035-019-1582-6. Epub 2019 Apr 18.
13. Guida F, Boccella S, Belardo C, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain. *Brain Behav Immun*. 2020 Mar;85:128-41. doi: 10.1016/j.bbi.2019.04.006. Epub 2019 Apr 3.
14. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1074:261-71. doi: 10.1196/annals.1369.023
15. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*. 2008 May;8(5):781-97. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
16. De Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol*. 2017 Jul;234(1):R23-R36. doi: 10.1530/JOE-16-0514. Epub 2017 May 23.
17. Cidem M, Karacan I, Beytemur O, Kara S. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *Turk J Med Sci*. 2017 Jun 12;47(3):728-31. doi: 10.3906/sag-1508-30
18. Babaei M, Esmaeili Jadidi M, Heidari B, Gholinia H. Vitamin D deficiency is associated with tibial bone pain and tenderness. A possible contributive role. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):788-95. doi: 10.1111/1756-185X.13253. Epub 2018 Jan 5.
19. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, et al. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain*. 2017 Oct;30(4):250-7. doi: 10.3344/kjp.2017.30.4.250. Epub 2017 Sep 29.
20. Wu Z, Malih Z, Stewart AW, et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Pub Health Nutr*. 2018 Aug;21(11):2022-37. doi: 10.1017/S1368980018000551. Epub 2018 Mar 21.
21. Park CY. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):243. doi: 10.3390/nu11020243
22. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and



- Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med.* 2017 Oct;130(10):1211-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.038. Epub 2017 May 24.
23. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2018 Feb;21(2):431-9. doi: 10.1111/1756-185X.13160. Epub 2017 Aug 31.
24. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? – A literature review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Jan-Feb;10(1):9-15. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012. Epub 2018 May 20.
25. Demiryurek BE, Gundogdu AA. The effect of vitamin D levels on pain in carpal tunnel syndrome. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017 Oct;103(6):919-22. doi: 10.1016/j.otsr.2017.05.003. Epub 2017 May 25.
26. Nageeb RS, Shehta N, Nageeb GS, Omran AA. Body mass index and vitamin D level in carpal tunnel syndrome patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):14. doi: 10.1186/s41983-018-0009-z. Epub 2018 May 3.
27. Gokcek E, Kaydu A. Assessment of Relationship between Vitamin D Deficiency and Pain Severity in Patients with Low Back Pain: A Retrospective, Observational Study. *Anesth Essays Res.* 2018 Jul-Sep;12(3):680-4. doi: 10.4103/aer.AER\_96\_18
28. Bansal D, Boya CS, Vatte R, Ghai B. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Patients with Low Back Pain: Evidence from Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2018 Jul;21(4):E389-E399. doi: 10.36076/ppj.2018.4.E389
29. Raslan E, Soliman SSA, Nour ZA, et al. Association of Vitamin D Deficiency with Chronic Stable Angina: A Case Control Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Feb;26(1):77-80. doi: 10.1007/s40292-018-0295-7. Epub 2018 Dec 26.
30. Sharma N, Cooper R, Kuh D, Shah I. Associations of statin use with motor performance and myalgia may be modified by 25-hydroxyvitamin D: findings from a British birth cohort. *Sci Rep.* 2017 Jul 26;7(1):6578. doi: 10.1038/s41598-017-06019-z
31. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019 Mar 25;2019:3549402. doi: 10.1155/2019/3549402. eCollection 2019.
32. Abdul-Razzak KK, Alshogran OY, Altawalbeh SM, et al. Overactive bladder and associated psychological symptoms: A possible link to vitamin D and calcium. *Neurol Urodyn.* 2019 Apr;38(4):1160-7. doi: 10.1002/nau.23975. Epub 2019 Mar 14.
33. Kucukceran H, Ozdemir O, Kiral S, et al. The impact of circulating 25-hydroxyvitamin and oral cholecalciferol treatment on menstrual pain in dysmenorrhic patients. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Jan;35(1):53-7. doi: 10.1080/09513590.2018.1490407. Epub 2018 Jul 25
34. Eloqayli H, Al-Yousef A, Jaradat R. Vitamin D and ferritin correlation with chronic neck pain using standard statistics and a novel artificial neural network prediction model. *Br J Neurosurg.* 2018 Apr;32(2):172-6. doi: 10.1080/02688697.2018.1436691. Epub 2018 Feb 15.
35. Prakash S, Rathore C, Makwana P, et al. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache.* 2017 Jul;57(7):1096-108. doi: 10.1111/head.13096. Epub 2017 May 3.
36. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatol.* 2018 Oct 5;2:28. doi: 10.1186/s41927-018-0035-6. eCollection 2018.
37. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017 Dec;36(12):2825-33. doi: 10.1007/s10067-017-3754-y. Epub 2017 Aug 15.
38. Singla M, Rastogi A, Aggarwal AN, et al. Vitamin D supplementation improves simvastatin-mediated decline in exercise performance: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes.* 2017 Dec;9(12):1100-6. doi: 10.1111/1753-0407.12541. Epub 2017 Jun 28.
39. Brady SRE, Naderpoor N, de Courten MPJ, et al. Vitamin D supplementation may improve back pain disability in vitamin D deficient and overweight or obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Jan;185:212-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.005. Epub 2018 Sep 7.
40. Dzik K, Skrobot W, Flis DJ, et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. *Eur J Appl Physiol.* 2018 Jan;118(1):143-51. doi: 10.1007/s00421-017-3755-1. Epub 2017 Nov 15.
41. Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, et al. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients.* 2017 Jul 26;9(8):799. doi: 10.3390/nu9080799
42. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Oct;46:14-20. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.010. Epub 2017 Aug 7.
43. Федин АИ, Старых ЕП, Путилина МВ и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией головного мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач.* 2015;(5):15-8. [Fedin AI, Starykh EP, Putilin MV, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and possibilities of its pharmacological correction of the. *Lechashchiy vrach.* 2015;(5):15-8 (In Russ.)].
44. Rizka A, Setiati S, Harimurti K, et al. Effect of Alfacalcidol on Inflammatory markers and T Cell Subsets in Elderly with Frailty Syndrome: a Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2018 Jul;50(3):215-21.
45. Grange F, Mitschler A, Genestier S, Guillaume JC. Acne prurigineuse grave chez l'insuffisant renal dialyse. Difficultes diagnostiques et efficacite de l'isotretinoine [Severe pruriginous acne in dialysed renal failure. Diagnostic difficulties and efficacy of isotretinoin]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001 Nov;128(11):1215-9 (In French).
46. Ahmed Mohamed A, Salah Ahmed EM, Abdel-Aziz RTA, et al. The impact of active vitamin D administration on the clinical outcomes of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jan 3;1-6. doi: 10.1080/09546634.2019.1708852. Online ahead of print.
47. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int.* 2007 Mar;27(5):425-34. doi: 10.1007/s00296-006-0288-z
48. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients. *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):637-43. doi: 10.1007/s00296-012-2429-x. Epub 2012 Apr 8.
49. Yamauchi Y, Tsunematsu T, Konda S, et al. [A double blind trial of alfacalcidol on patients with rheumatoid arthritis (RA)]. *Ryumachi.* 1989 Feb;29(1):11-24 (In Japan).
50. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств, инструкция по медицинскому применению препарата, Регистрационный номер: ЛСР-007813/10-100810. Доступно по ссылке: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_161.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_161.htm) (дата обращения 10.12.2020). [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS Entsiklopediya lekarstv, instruksiya po meditsinskomu primeniyu preparata, Registratsionnyy nomer: LSR-007813/10-100810 [Register of Medicines of Russia Radar Station Encyclopedia of Medicines, instructions for medical use of the drug, Registration number: ЛСР-007813/10-100810]. Available from: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_161.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_161.htm) (accessed 10.12.2020) (In Russ.)].



Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
10.11.2020/23.12.2020/25.12.2020

### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена по теме грантов Российского фонда фундаментальных исследований / Российского научного фонда № 19-07-00356, 20-07-00537. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research / Russian Science Foundation Grants No. 19-07-00356 and No. 20-07-00537. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
Путилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>  
Сардарян И.С. <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>  
Федотова Л.Э. <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>  
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>