

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Вихарева Анна Андреевна

**Вклад дефицита витамина D в формирование коморбидной патологии  
у женщин в постменопаузе**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1 Общие сведения о витамине D .....	16
1.1.1 Эпидемиология и факторы риска дефицита витамина D.....	16
1.1.2 Метаболизм и биологическая роль витамина D .....	23
1.2 Роль дефицита витамина D в патогенезе коморбидной патологии .....	30
1.2.1 Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания.....	30
1.2.2 Дефицит витамина D и метаболический синдром.....	33
1.2.3 Дефицит витамина D и ожирение.....	35
1.3 Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань .....	37
1.4 Роль дефицита витамина D в клинике менопаузальных расстройств .....	44
1.5 Значение полиморфизма <i>rs1544410</i> (283 G>A, BsmI) гена <i>VDR</i> в реализации плейотропных эффектов витамина D.....	53
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациенток.....	58
2.2 Анамнестические и клинико-функциональные методы обследования пациенток .....	62
2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования пациенток .....	67
2.4 Методы статистического анализа.....	70
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА <i>rs1544410</i> (283 G>A, BSMI) ГЕНА <i>VDR</i> .....	72
3.1 Структура коморбидной патологии, клинико-функциональных и лабораторно- инструментальных особенностей у пациенток с адекватной обеспеченностью, недостаточностью и дефицитом витамина D .....	72
3.1.1 Общая характеристика пациенток.....	72

3.1.2 Оценка обеспеченности витамином D, компонентов метаболического синдрома, биохимических и инструментальных параметров пациенток .....	77
3.1.3 Оценка обеспеченности витамином D и скелетно-мышечных нарушений пациенток .....	82
3.1.4 Клинико-функциональные особенности и качество жизни у пациенток с адекватной обеспеченностью, недостаточностью и дефицитом витамина D .....	85
3.2 Одномоментная оценка полиморфизма <i>rs1544410</i> (283 G>A, BsmI) гена <i>VDR</i> , структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных и лабораторных особенностей пациенток .....	90
ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ АНАМНЕЗА ПРИЁМА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ДОЗ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК.....	99
4.1 Одномоментная оценка влияния анамнеза применения профилактических доз колекальциферола на клинико-функциональные, лабораторные особенности и коморбидность пациенток .....	99
4.2 Математическая модель расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D у пациенток позднего периода постменопаузы .....	105
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ 25(ОН)D СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОК .....	109
5.1 Проспективное исследование применения стандартных нагрузочных и поддерживающих доз колекальциферола на клинико-функциональные и лабораторные особенности пациенток .....	109
5.2 Проспективное исследование клинического эффекта коррекции уровня 25(ОН)D сыворотки крови пациенток на клинико-функциональные особенности в зависимости от генотипов полиморфизма <i>rs1544410</i> (283 G>A, BsmI) гена <i>VDR</i> .....	114
5.3 Клинические случаи.....	116
5.3.1 Клинический пример №1 .....	116
5.3.2 Клинический пример №2.....	120
ОБСУЖДЕНИЕ .....	126
ВЫВОДЫ .....	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На сегодняшний день проблема недостаточности и дефицита витамина D (vitamin D, VD) признана глобальной проблемой здравоохранения ввиду повсеместной распространённости и ассоциации с широким спектром различных заболеваний, а также последствий для здоровья [7, 9, 18, 82, 95, 104, 150, 152, 219, 257, 259]. Мультифакториальная природа дефицита VD вносит существенный вклад в широкую географию существующей проблемы, которая мало зависит от территориального расположения, особенностей питания и программ обогащения продуктов VD, культурных особенностей, пола и возраста, что даёт основание признать её пандемический характер [152, 257]. Экспоненциальный рост научных публикаций за последние 100 лет демонстрирует несомненный научно-практический интерес к данной проблеме [7].

Климатогеографические особенности Российской Федерации (РФ) обуславливают высокую частоту выявления дефицита и недостаточности VD во всех возрастных категориях [10, 18, 26, 32, 34, 43, 268]. По результатам недавнего многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования пациентов от 18 до 50 лет доля определения недостаточности и дефицита VD на территории РФ в целом составила 72,1% случаев и значительно изменялась в зависимости от региона, составляя от 60,8% (Владивосток) до 86,3% (Кызыл) [34].

Многочисленные фундаментальные исследования демонстрируют важнейшую роль активного метаболита VD – кальцитриола (D-гормона) не только в отношении кальций-фосфорного обмена и здоровья костно-мышечной системы. Накапливаются и изучаются молекулярные механизмы, участвующие в реализации множественных плеiotропных (внескелетных, некальциемических) эффектов VD, имеющих важное значение для лечения и профилактики аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных, нейродегенеративных заболеваний и других состояний [18, 95, 259]. Особенный интерес представляют исследования,

направленные на изучение прогноза пациентов, страдающих D-дефицитом, в отношении общей смертности, падений, переломов, депрессии, физического функционирования, инцидентности сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов, сахарного диабета (СД), онкологических и инфекционных заболеваний [219]. В связи с этим, пороговые значения сывороточного уровня 25(OH)D, необходимые для реализации вышеописанных эффектов, составляют, по разным данным, от 30 до 60 нг/мл и продолжают активно изучаться [77, 269]. Несмотря на эти данные, повсеместный скрининг уровня 25(OH)D сыворотки в настоящее время не рекомендован, а показан лишь лицам, имеющим факторы высокого риска тяжёлого дефицита VD [18, 219, 220]. Исходя из этих данных, представляется важным создание унифицированного инструмента, позволяющего провести своевременную диагностику дефицита и недостаточности VD.

Согласно Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблемам старения и здоровья, в период с 2020 по 2030 гг. ожидается увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше на 34%: с 1 миллиарда человек в 2019 г. до 1,4 миллиарда человек в 2030 г. К 2050 г. численность женщин старше 60 лет приблизится к миллиарду. Как и во всём мире, в РФ отмечается тенденция к увеличению ожидаемой продолжительности жизни. При этом около трети жизни современных женщин приходится на постменопаузальный период, во время которого на первый план выходят соматическое старение, потеря здоровья и общего благополучия [25, 234]. Поэтому вопросы сохранения, поддержания здоровья и качества жизни женщин как во все периоды жизни в целом, так и в период климактерия, в частности, приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

Нарушение процессов адаптации к дефициту эстрогенов в перименопаузе может способствовать развитию патологического состояния – климактерического синдрома (КС), существенно осложняющего физиологическое течение климактерия. Вазомоторные симптомы (ВМС), включающие приливы и ночную потливость, в 10-15% случаев могут персистировать длительное время и оказывать значительное влияние на социальную жизнь женщины, ее психологическое

здоровье, самочувствие, трудоспособность и снижать качество жизни [24, 134, 225]. Ряд исследований демонстрирует вклад вазомоторных и других менопаузальных симптомов в повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [91, 250].

По данным ряда авторов, перименопаузальное и постменопаузальное снижение уровня эстрогенов сопровождается высоким риском дефицита VD и снижения его многообразных эффектов [109, 177, 235]. Кроме того, снижение способности кожи к выработке VD<sub>3</sub> [176, 270] и абсорбции кальция, связанное с зависимыми [110, 132, 214] и независимыми от рецептора VD (VDR) механизмами [165], вносят важный вклад в возраст-ассоциированное формирование дефицита и недостаточности VD и других состояний, сопровождающих постменопаузальный период. Своевременное применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяет нивелировать ранние симптомы КС и профилактировать поздние нарушения (обменные, скелетно-мышечные), а также улучшить качество жизни женщин [24, 56, 66]. Сочетание формирующихся состояний дефицита VD и эстрогенов в позднем периоде постменопаузы, когда «терапевтическое окно» благоприятного воздействия МГТ с целью коррекции ранних симптомов КС уже завершено, открывает необходимость поиска других фармакологических подходов, одним из которых является применение VD. Потенциальные механизмы и роль VD в отношении модуляции клиники менопаузальных расстройств и формирования коморбидной патологии активно изучаются как у женщин в раннем, так и в позднем периоде постменопаузы [13, 27, 35, 36, 66]. Накапливаются научные данные, изучающие эффективность дотации VD на клинику менопаузальных расстройств [36, 99], риск формирования заболеваний, ассоциированных с постменопаузальным периодом [35, 241], а также качество жизни женщин [66, 127].

Сходство клинических и морфологических особенностей, возникающих при саркопении и миопатии, ассоциированной с D-дефицитом, позволяет определить потенциальную роль D-гормона в качестве антисаркопенического агента [116]. Накопленные научные данные свидетельствуют о вкладе VD в обеспечение как

функции, так и силы скелетных мышц, что связано с реализацией его геномных и негеномных молекулярных механизмов [125, 195, 259]. Тем не менее, существующие данные противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований [96, 172, 219, 260]. Продолжается дискуссия об оптимальных режимах дотации VD для улучшения мышечной силы и физического функционирования, что имеет безусловное социально-экономическое значение для предупреждения связанных с D-гиповитаминозом неблагоприятных последствий – падений и переломов [88, 137, 226, 260].

Результаты полногеномных анализов взаимодействий рецептора витамина D (VDR) с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) генома человека демонстрируют эпигеномный потенциал VD для лечения и профилактики широкого круга заболеваний [8, 11, 121, 139, 217]. Направления современных исследований касаются изучения индивидуальных особенностей генетического ответа на дотацию VD, влияния D-гормона на эпигеном в различных популяционных группах и персонализацию коррекции статуса VD исходя из реализации его наиболее благоприятных плеiotропных эффектов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Накопленные данные систематических, описательных обзоров и метаанализов, посвящённых изучению статуса VD, указывают на неоднородность и высокую степень изменчивости полученных результатов в разных странах и регионах мира [82, 104, 150, 151], что связано с отсутствием единых дефиниций [7, 18] и мультифакториальной природой недостаточности и дефицита VD [129, 152, 275, 277]. Несмотря на повсеместную распространённость проблемы, не рекомендован широкий популяционный скрининг и отсутствуют унифицированные инструменты своевременной диагностики снижения уровня VD. Изучение оптимальных режимов фармакологической коррекции препаратами VD или его метаболитами [88, 96, 137, 226] и пороговых значений сывороточной концентрации 25(OH)D [77, 269], обеспечивающих наиболее благоприятные

скелетные и внескелетные эффекты, продолжает дискутироваться. Остаются не полностью изученными особенности клиники менопаузальных расстройств у женщин со снижением уровня 25(OH)D сыворотки и возможности дотации VD в их нивелировании и профилактике [13, 27, 35, 36, 66, 99, 241]. Противоречивые данные предыдущих исследований о роли VD в формировании поздних менопаузальных нарушений (дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения (АО), потери костной массы и других) требуют проведения комплексных исследований, учитывающих особенности молекулярно-генетического тестирования компонентов D-эндокринной системы [50, 53, 58, 85, 146, 221, 258]. Не уделено достаточного внимания изучению патогенетических аспектов взаимного влияния факторов гипоэстрогемии и D-дефицита в формировании поздних климактерических расстройств. Учитывая закончившееся влияние позитивных эффектов МГТ в позднем периоде постменопаузы, требуется изучение возможностей фармакологической коррекции сывороточного уровня 25(OH)D для реализации внескелетных эффектов D-гормона (модуляции клиники менопаузальных расстройств, улучшения физической работоспособности), а также особенностей влияния наиболее значимых полиморфных вариантов гена VDR на эффективность лечения, что может послужить основой для дальнейшей персонификации терапии последствий длительной гипоэстрогемии и D-дефицитных состояний.

Всё вышеизложенное свидетельствует о несомненной научной и практико-ориентированной значимости настоящей научно-исследовательской работы, предполагающей проведение комплексной оценки факторов риска снижения уровня обеспеченности витамином D, особенностей клиники менопаузальных расстройств и ассоциированных с постменопаузой заболеваний внутренних органов, физического функционирования, данных лабораторного и молекулярно-генетического тестирования для разработки модели расчёта риска дефицита и недостаточности VD и усовершенствования подходов к ведению женщин позднего периода постменопаузы.



## Цель исследования

Оценить вклад дефицита и недостаточности VD в клинику менопаузальных расстройств и заболеваний внутренних органов, ассоциированных с поздним периодом постменопаузы у женщин.

## Задачи исследования

1. Оценить уровень 25(OH)D сыворотки и уточнить структуру заболеваний внутренних органов и скелетно-мышечных нарушений, особенности клиники менопаузальных расстройств и физического функционирования у женщин позднего периода постменопаузы в зависимости от уровня обеспеченности VD.

2. Оценить клинико-функциональные и лабораторные характеристики женщин позднего периода постменопаузы в зависимости от анамнеза предшествующего применения колекальциферола.

3. Установить влияние применения стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола на клинико-функциональные и лабораторные характеристики женщин позднего периода постменопаузы.

4. Разработать модель прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы.

5. Определить частоты выявления генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* и изучить их взаимосвязь с коморбидной патологией и клинико-функциональным состоянием; выявить генетические маркеры эффективности применения колекальциферола у женщин позднего периода постменопаузы.

## Научная новизна

Определена частота выявления дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы. Получены актуальные данные о структуре

коморбидной патологии женщин в зависимости от сывороточного уровня 25(ОН)D. Установлены взаимосвязи недостаточности и дефицита VD с клинико-функциональными особенностями пациенток, повышенной частотой выявления АГ и АО. Продемонстрированы сывороточные уровни 25(ОН)D в зависимости от анамнеза применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола. Доказано положительное влияние ежедневного применения стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола в течение 6 месяцев для достижения редукции клиники нейровегетативных симптомов, улучшения способности удерживать равновесие в покое и коррекции статуса VD. Впервые разработана математическая модель прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у пациенток позднего периода постменопаузы. Установлены взаимосвязи носительства генотипов полиморфного маркера *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* с клинико-функциональными особенностями и коморбидной патологией женщин. Получены новые данные о влиянии применения колекальциферола на показатели теста краткой шкалы психического статуса в зависимости от генотипов полиморфного маркера *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR*.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании данных проведённого исследования установлена высокая частота выявления недостаточности и дефицита уровня 25(ОН)D сыворотки у женщин позднего периода постменопаузы. Продемонстрирована взаимосвязь сниженного уровня VD с более высокими показателями окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ), индекса коморбидности Charlson и худшими результатами теста «тандем». Установлено, что АГ и АО чаще выявляются среди женщин, имеющих дефицит и недостаточность VD. Показано влияние анамнеза применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола на концентрацию 25(ОН)D сыворотки: адекватный уровень VD определён лишь в 54,5% случаев среди принимавших колекальциферол женщин.

Продемонстрирована целесообразность коррекции сниженного уровня VD у женщин позднего периода постменопаузы для модуляции клиники длительной персистенции нейровегетативных расстройств и увеличения способности удерживать равновесие в покое. На основании наиболее значимых независимых предикторов разработана модель прогнозирования дефицита и недостаточности VD, которая может быть использована врачами разных специальностей для своевременной диагностики и коррекции статуса VD в рамках комплексной терапии женщин в поздней постменопаузе.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.П. Ковтун). Проведение исследования одобрено этическим комитетом (протокол № 8 заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 19.10.2018г.). Проведено одномоментное наблюдательное исследование, часть пациенток включена в проспективное когортное исследование. Проанализированы данные обследования 144 пациенток позднего периода постменопаузы от 56 до 79 лет, ранее наблюдавшихся на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе «Городского центра планирования семьи и репродукции» и обратившихся на приём по проблемам соматической патологии в ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» г. Екатеринбурга в период 2018-2021 гг. Объектом исследования явились женщины позднего периода постменопаузы с различным сывороточным уровнем 25(OH)D; предметом исследования - анамнестические, клиническо-функциональные и лабораторно-инструментальные данные обследованных женщин. Проспективная часть исследования включала 79 пациенток, которым проводилась коррекция стандартными лечебными и/или поддерживающими дозами колекальциферола в течение 6 месяцев. Проведена комплексная оценка данных анамнеза, антропометрии, структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных данных (выраженности менопаузальных расстройств, тревоги и

депрессии, показателей когнитивных функций, качества жизни, интенсивности боли, физического функционирования - кистевой динамометрии, тестов «тандем», «вставание со стула» и шестиминутной ходьбы), результатов лабораторных и инструментальных обследований.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота выявления дефицита и недостаточности VD среди женщин позднего периода постменопаузы составляет 79,1%. Пациентки, имеющие снижение уровня 25(OH)D сыворотки менее 30 нг/мл, характеризуются более высокими частотами выявления АГ, АО и имеют клинико-функциональные особенности, проявляющиеся в виде увеличения параметров ОТ, ОБ, ИМТ, индекса коморбидности Charlson и снижения способности удерживать равновесие в покое.

2. Пациентки, имеющие анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола, характеризуются зависимым от дозы более высоким сывороточным уровнем 25(OH)D, но демонстрируют его адекватный статус лишь в 54,5% случаев.

3. Применение стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола в течение 6 месяцев у пациенток позднего периода постменопаузы способствует достижению целевых уровней кальцидиола в 52,9% случаев и ассоциируется с редукцией персистирующих нейровегетативных менопаузальных симптомов и улучшением способности удерживать равновесие в покое.

4. Применение разработанной модели прогнозирования риска снижения уровня 25(OH)D менее 30 нг/мл у пациенток позднего периода постменопаузы позволит с хорошей степенью надёжности (85,9%) предсказать вероятность лабораторной диагностики дефицита и недостаточности VD.

5. Носительницы генотипа GG полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, *BsmI*) гена *VDR* характеризуются более низкими показателями выраженности обменно-эндокринных, психоэмоциональных менопаузальных расстройств и индекса

коморбидности Charlson. Ежедневное применение стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 месяцев ассоциируется с увеличением показателей когнитивных функций у носительниц генотипа AA.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными, таблицами и научно обоснованы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV, V, VI Съезде терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2018, 2020, 2022), Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Paris, 2019; Berlin virtual, 2022), IV, VI, VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2019, 2021, 2022), II Всероссийской научно-практической конференции «Питание и здоровье» (Екатеринбург, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), II Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (Волгоград, 2021), V Зимней школе молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2022), VIII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Санкт-Петербург, 2022), открытом конкурсе молодых ученых «Научная высота» (Екатеринбург, 2023). Результаты работы отмечены

дипломами I, II и III степеней на IV, VI, VII Международных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2019, 2021, 2022) соответственно, дипломом II степени в конкурсе молодых учёных в рамках VI Съезда терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2022).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.08.2023), на заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням и ревматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 27.09.2023).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 5 - в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 - в научном журнале, индексируемом международной наукометрической базой цитирования Scopus.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность терапевтов, кардиологов и гинекологов поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, а также ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга. Результаты работы используются в учебной деятельности кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург).

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Личный вклад автора в проведённое исследование состоит в определении цели и задач, сборе первичных данных, проведении функциональных тестов, формировании электронной базы данных, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику, написании и оформлении рукописи.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», трёх глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 66 отечественных и 217 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 17 рисунками и 2 клиническими примерами.

# ГЛАВА 1 ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Общие сведения о витамине D

### 1.1.1 Эпидемиология и факторы риска дефицита витамина D

Под термином «VD» подразумевается группа биологически активных жирорастворимых соединений (секостероидов), среди которых наибольшей биологической активностью обладают эргокальциферол (D<sub>2</sub>) и холекальциферол (D<sub>3</sub>). На сегодняшний день изучено существование более 50 метаболитов VD, играющих принципиально важную фундаментальную и клиническую роль в организме человека [7]. Интерес к изучению VD экспоненциально возрос по мере накопления научных данных о строении, источниках получения, биотрансформации, молекулярных механизмах действия, факторах риска и клиннки дефицита VD, его биологической роли в отношении широкого спектра как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Актуальным направлением является изучение роли мутаций в генах, отвечающих за биотрансформацию VD, реализацию его скелетных и плеiotропных эффектов; углубление понимания индивидуальных особенностей генетического ответа на дотацию VD, влияния D-гормона на эпигеном и транскриптом многих клеток и тканей человека в различных популяционных группах [8, 11, 121, 139, 217].

История изучения VD неразрывно связана с изучением рахита и начинается с трудов врачей глубокой древности, описавших признаки заболевания у детей в Риме. В 1645 году Дэниел Уистлер (*англ.* Daniel Whistler) впервые описал клинику рахита в диссертации «De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets», а позднее, в 1650 году Фрэнсис Глиссон (*англ.* Francis Glisson) издал трактат на латыни «De rachitide sive Morbo puerili, qui vulgò The Rickets dicitur, tractatus», в котором дал описание не только клинической и патологоанатомической картины рахита, но и привёл возможные факторы его



развития [22, 149]. Предположение о роли солнечного света, основанное на наблюдении высокой распространённости рахита в индустриализованной Северной Европе по сравнению с сельской местностью выдвинуто польским врачом и физиологом Анджеем Снядецким (*пол.* Jędrzej Śniadecki) в 1822г. О важности перорального применения масла печени трески для лечения рахита сообщили немецкие учёные Д. Шутт (*нем.* D. Schutte) в 1824г. и Д. Шенк (*нем.* D. Schenk) в 1826г. Немаловажный вклад в изучение и профилактику рахитогенных факторов внесли отечественные (Максимович-Амбодик Н.М., Тихомиров Г., Хотовицкий С.Ф., Филатов Н.Ф., Кисель А.А., Шабад И.А., Жуковский В.П., Сперанский Г.Н. и другие) и зарубежные учёные (Schreiber J.F., Trousseau A., Palm T.A., Huldschinsky K.). Дальнейшим этапом борьбы с рахитом было экспериментально обоснованное предположение Эдварда Мелланби (*брит.* Edward Mellanby) о возможной роли витамина А в лечении рахита в 1918г. и открытие Элмером МакКоллумом (*англ.* E.V. McCollum) и соавт. в рыбьем жире «жирорастворимого фактора роста», обладающего антирахитическим действием, которому было дано название «витамин D» в 1922г. Совместная работа команды учёных в лице Отто Розенхайма (*нем.* O. Rosenheim), Альфреда Гесса (*англ.* A.F. Hess), Томаса Вебстера (*англ.* T.A. Webster), Адольфа Виндауса (*нем.* A. Windaus), Ф. Бока (*нем.* F. Bock) способствовала синтезу предшественника VD (провитамина, 7-дегидрохолестерина) из холестерина в 1935г., его выделению и идентификации при ультрафиолетовом облучении кожи свиньи 1937г. (A. Windaus, F. Bock). За исследования строения стеролов и их связи с витаминами в 1928 г. Адольф Виндаус был удостоен Нобелевской премии в области химии [275, 278]. Таким образом, богатая история изучения VD насчитывает уже более 350 лет и экспоненциально возросший научно-исследовательский интерес за прошедшее столетие со дня его открытия [7].

Данные систематических обзоров и метаанализов, посвящённых изучению статуса VD указывают на неоднородность и высокую степень изменчивости полученных результатов в разных странах и регионах мира, что не позволяет сделать однозначные общепопуляционные выводы [82, 104, 150, 151]. Этому

способствует недостаточное внедрение в исследовательскую практику стандартизированных измерений концентрации 25(OH)D сыворотки, различие консенсусных рекомендаций по пороговому определению дефицита VD, а также обширное количество факторов, влияющих на его уровень (географическая широта, сезон, возраст, пол, социальные, культурно-поведенческие (пищевые и религиозные), генетические и этнические особенности, а также обогащение продуктов питания VD в некоторых странах в рамках национальной политики). На сегодняшний день референсным методом оценки статуса VD является высокоэффективная жидкостная хроматография с последующей масс-спектрометрией [274]. Как в РФ, так и за рубежом наиболее часто применяются автоматизированные иммунохимические методы (иммуноферментный и хемилюминесцентный анализы), обладающие высокой точностью, чувствительностью и специфичностью, но не всегда удовлетворяющие критериям приемлимости [52]. Важным условием лабораторного определения уровня 25(OH)D является проведение внешнего контроля качества. Внедрение в исследовательскую практику Программы стандартизации VD (Vitamin D Standardization Program (VDSP)) позволяет не только ограничить влияние различий, связанных с аналитическими методами в измерении 25(OH)D сыворотки в текущих и будущих исследованиях, но и провести ретроспективную переоценку данных [257, 267].

Диапазон пороговых значений, свидетельствующий об оптимальном статусе, недостаточности или дефиците VD в организме человека, продолжает активно обсуждаться. Так, согласно недавнему консенсусу, опубликованному по результатам II Международной конференции о противоречиях в отношении VD, уровни 25OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) являются недостаточными для всех возрастов, а выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) – достаточными [113]. Имеются разногласия в определении диапазона от 12 до 30 нг/мл (30-75 нмоль/л). Так, критерием достаточной обеспеченности VD, согласно рекомендациям Института медицины США, принято значение  $\geq 20$  нг/мл ( $\geq 50$  нмоль/л) [233], а по рекомендациям Международного общества эндокринологов -  $\geq 30$  нг/мл ( $\geq 75$

нмоль/л) [131]. В России значение концентрации 25(OH)D сыворотки  $\geq 30$  нг/мл определяется как адекватный уровень VD, 20-30 нг/мл – недостаточность,  $< 20$  нг/мл – дефицит,  $< 10$  нг/мл – выраженный (тяжёлый) дефицит VD [18].

Недостаточная обеспеченность VD признана глобальной проблемой для населения всего мира и не менее актуальна для стран с высоким уровнем инсоляции [9, 82, 104, 150, 152]. Так, распространенность уровня 25(OH)D сыворотки, составляющего менее 25-30 нмоль/л, колеблется от 5 до 18%, менее 50 нмоль/л - от 24 до 49% в зависимости от региона мира; таким образом D-дефицитом во всём мире могут страдать от сотен миллионов до миллиардов людей [104]. Объединённый анализ 7,9 млн участников 81 страны продемонстрировал сохраняющуюся в период 2000-2022гг высокую распространённость дефицита и недостаточности VD, составляющих 76,6% [150]. Высокая распространённость дефицита VD продемонстрирована для европейского населения различного возраста: уровень 25(OH)D сыворотки менее 20 нг/мл определён в 40,4%, а менее 12 нг/мл - в 13% случаев [257]. Повсеместная распространённость сниженного уровня VD во всех возрастных категориях наблюдается и в РФ, что обусловлено её климатогеографическими особенностями [10, 18, 26, 32, 34, 43, 268]. Так, по результатам недавнего многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования пациентов от 18 до 50 лет доля определения недостаточности и дефицита VD на территории РФ в целом составила 72,1% случаев и значительно изменялась в зависимости от региона, составляя от 60,8% (Владивосток) до 86,3% (Кызыл) [34]. Анализ данных уровня 25(OH)D сыворотки более 104 тысяч пациентов, проживающих на территории 105 городов России, свидетельствует о наличии снижения уровня 25(OH)D менее 30 нг/мл у более половины жителей страны, составляя от 60,1% (Хабаровск) до 81,7% (Махачкала) [26]. Согласно данным крупного поперечного исследования более 30 тысяч взрослых, проживающих на территории РФ и обратившихся для определения концентрации 25(OH)D в период 2013-2018гг, частота выявления дефицита и недостаточности VD составила 39,7 и 36,4% соответственно, а самый низкий уровень 25(OH)D отмечен у лиц в возрасте 19-29 и старше 75 лет [268]. Среди проживающих на

территории северо-западного региона РФ пациентов в возрасте от 7 до 70 лет недостаточность и дефицит уровня 25(OH)D сыворотки определены в 34,2 и 47,9% случаев соответственно [41]. Более высокая распространённость неадекватного статуса VD установлена для жителей Тюменского региона старше 18 лет, на долю которого приходится 70,7% случаев дефицита и 22% - недостаточности VD [55]. Исследование 506 пациентов Санкт-Петербурга 65 лет и старше (средний возраст  $74,1 \pm 6,5$  года) продемонстрировало регистрацию дефицита VD у 50% человек; доля лиц от 65 до 74 лет, имеющих дефицит и недостаточность VD, составила 84,4% [2]. Среди жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше уровень 25(OH)D сыворотки менее 10 нг/мл в зимнее время установлен в 47% случаев [266].

Несмотря на повсеместную распространённость дефицита VD, результаты крупного систематического обзора рабочей группы США (US Preventive Task Force) не рекомендуют повсеместный скрининг сывороточного уровня 25(OH)D, основываясь на отсутствии пользы коррекции D-дефицита у бессимптомных пациентов в контексте смертности от ССЗ и других неблагоприятных исходов [219, 220]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), лабораторный скрининг уровня 25(OH)D сыворотки показан пациентам, имеющим факторы высокого риска тяжёлого дефицита VD. Тем не менее, пациентки позднего периода постменопаузы не относятся к вышеуказанным категориям [18].

Внутреннее количество научных исследований и обзорных статей посвящено изучению и описанию многообразия факторов, влияющих на обеспеченность VD в разных популяциях и этнических группах [129, 152, 275, 277]. Поскольку основным источником VD является ультрафиолетовое излучение спектра В (УФ-В излучение), способствующее превращению 7-дегидрохолестерола в холекальциферол, а второстепенным источником - пища, которая содержит VD в виде эргокальциферола или холекальциферола, были сформулированы и изучены наиболее значимые факторы, влияющие на статус VD. К ним относятся: время суток, сезон, географическая широта и высота местности над уровнем моря, загрязнённость атмосферы, возраст, пигментация

кожи, образ жизни, рацион питания, индивидуальные особенности метаболизма VD и многие другие факторы. На синтез VD в коже непосредственное влияние оказывают две основные группы факторов: внешние (зенитный угол солнца, географическая широта, высота над уровнем моря, загрязнённость атмосферы, облачность, поверхностное отражение, время дня, сезон), а также личные факторы (особенности поведения: площадь поверхности тела, подвергшаяся УФ-В излучению, длительность пребывания на солнце, применение солнцезащитного крема, ношение закрытой одежды, особенности рациона питания, применения лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм VD; физиологические особенности: содержание 7-дегидрохолестерола в коже, её пигментация, индивидуальные особенности метаболизма VD, возраст, наличие сопутствующих заболеваний) [128, 176, 237, 270, 275, 277]. Наиболее интенсивно процесс кожного синтеза VD происходит в диапазоне от 10 до 15 часов дня весной, летом и осенью [158, 159]. Поглощение озоновым слоем около 99% УФ-В излучения обуславливает снижение VD-синтезирующей («антирахитной») биологической активности пропорционально зенитному углу солнца, что приводит к заметному ограничению количества «гормонотропных» месяцев в году в разных природных поясах. Озоновый слой и облака являются важнейшими атмосферными модуляторами синтеза витамина D<sub>3</sub> в коже. Немаловажными факторами, влияющими на поглощение УФ-В излучения, являются: загрязнённость атмосферы, работа в помещении (стекло не пропускает УФ-В лучи), использование солнцезащитного крема (солнцезащитный фактор (Sun Protection Factor, SPF) более 8 значительно снижает выработку D<sub>3</sub> в эпидермисе), тип кожи (гиперпигментация кожи более эффективно защищает от действия УФ-В лучей, меланин конкурирует с провитамином D за УФ-В фотоны) [129, 275]. Экспериментально доказано возраст-ассоциированное почти двукратное снижение способности кожи вырабатывать VD<sub>3</sub>, обусловленное снижением содержания 7-дегидрохолестерола в базальном слое и в эпидермисе в целом у лиц 77-82 лет по сравнению с 8-18 летними [176]. Обратное пропорциональное возрасту содержание 7-дегидрохолестерола продемонстрировано в исследовании, показавшем трёхкратное снижение пользы

от воздействия УФ-В лучей у лиц 62-80 лет по сравнению с лицами 20-30 лет [157]. В более позднем исследовании установлена прямая корреляция между длительностью инсоляции, толщиной кожной складки тыльной стороны кисти и обеспеченностью VD у постменопаузальных женщин [128]. В недавнем исследовании описано снижение продукции D<sub>3</sub> на 13% за десятилетие, что обуславливает вклад возраста в вариацию метаболита VD до 20% [270].

Результаты изучения обеспеченности VD в различных популяциях демонстрируют значительные сезонные колебания уровня VD, определяя месяц забора крови значимым предиктором «антирахитической» активности сыворотки крови [2, 26, 34, 57, 59, 160, 257, 275]. Так, пиковое значение концентрации VD сыворотки британской когорты 1958 года в возрасте 45 лет (n=7437) установлено в сентябре, в то время как с января по апрель значения концентрации минимальны (самый низкий уровень для мужчин и женщин установлен в феврале) [160]. Большая обеспеченность VD в осенний период (октябрь-ноябрь) по сравнению с весенним (март-май) установлена для жителей России [34]. В московской выборке постменопаузальных женщин средние показатели уровня VD, установленные в январе–апреле значимо ниже, чем в сентябре-ноябре [57]. Взаимосвязь периода наибольшей инсоляции с повышением концентрации 25(OH)D установлена для лиц старше 50 лет, проживающих в сельской местности республики Башкортостан [59]. Характерный для широт с выраженными изменениями доступности УФ-В излучения сезонный цикл обеспеченности VD с максимумом в конце лета и минимумом в конце зимы может быть связан с истощением запасов VD с прошлого лета, в то время как для нового кожного синтеза ещё недостаточно солнечной инсоляции [277]. Значимое влияние дозы УФ-В излучения продемонстрировано в метаанализе 15 исследований, согласно которому среднее увеличение концентрации 25(OH)D при однократном воздействии стандартной эритемной дозы (1 SED=100 Дж/м<sup>2</sup> [243]) составило 0,19 нмоль/л (0,076 нг/мл) [237]. Исследование статуса VD у взрослого населения Франции в период с 1994 по 1995 год подтверждает региональные различия и влияние географической широты: концентрация VD оказалась выше в Юго-Западном регионе, по сравнению с

Северным и Центральным регионами Франции [207]. Данные российских исследований демонстрируют разнородность в отношении ассоциации обеспеченности VD и географической широты: от нелинейной зависимости [268] до её отсутствия [26]. Многогранность изученных на сегодняшний день предикторов обуславливает первостепенный вклад солнечной инсоляции и «солнцеулавливающего поведения» в обеспеченность VD.

Не менее важный вклад в статус VD оказывает так называемая «витамин D-ориентированная диета» - второстепенный источник VD. Общее потребление VD отражает комбинированный вклад пищевых источников VD, включающих продукты питания и пищевые добавки. Достаточно низкое содержание эргокальциферола, холекальциферола и кальцидиола в очень ограниченном количестве продуктов (морская рыба жирных сортов, рыбий жир, сыр, молоко, яичный желток, сливочное масло, некоторые грибы, мясо и другие) способствовало необходимости обогащения продуктов питания VD, прежде всего для ликвидации рахита, как проблемы общественного здравоохранения. Так, в Соединенных Штатах и Канаде молоко обогащено VD, как и некоторые хлебобулочные изделия, апельсиновые соки, хлопья, йогурты и сыры. В Швеции и Финляндии проводится фортификация VD молока, а во многих европейских странах - круп, хлеба и маргарина. Тем не менее, вспышка интоксикации VD в 1950-х годах у детей младшего возраста привела к запрещению обогащения пищевых продуктов VD в большинстве стран Европы. Для эффективной ликвидации проблемы гиповитаминоза D необходима тщательно продуманная политика обогащения продуктов питания, адаптированная к пищевым привычкам каждой страны и конкретного рынка [105, 158, 184, 204].

### **1.1.2 Метаболизм и биологическая роль витамина D**

Изучению путей и индивидуальных особенностей биотрансформации VD, а также биологической роли его витаминер (химических модификаций одного и того же витамина) посвящено большое количество исследований и обзорных

публикаций [94, 218, 272]. Расширению понимания особенностей метаболизма и эффектов VD способствует проведение «полногеномных исследований», изучающих воздействие D-гормона на регуляцию экспрессии генома человека [8, 11, 121, 139, 217].

Существует два основных пути поступления VD в организм человека: эндогенный синтез в коже его предшественника (холекальциферола,  $VD_3$ ) под воздействием УФ-В лучей (длина волны 280-315 нм) и экзогенный путь поступления VD с лекарственными препаратами и/или пищевыми продуктами растительного и животного происхождения, содержащими эргокальциферол ( $D_2$ ) или холекальциферол ( $D_3$ ) соответственно. Эндогенный синтез реализуется в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса при воздействии УФ-В лучей, которые способствуют превращению 7-дегидрохолестерола (провитамина D) в превитамин  $D_3$ , а затем в биологически инертный  $VD_3$  (холекальциферол). Экзогенный  $VD_2$  и  $VD_3$ , попадая в тонкий кишечник (преимущественно в двенадцатиперстную и тощую кишку), всасывается в присутствии желчных кислот, включается в хиломикроны и транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток. Внеклеточный транспорт  $VD_3$  и  $D_2$  на дальнейшие этапы метаболизма происходит с помощью VD-связывающего белка (vitamin D binding protein, VDBP), а также альбуминов и липопротеинов.

На первый этап гидроксилирования, который происходит в купферовских клетках печени, поступает основное количество  $VD_2$  и  $D_3$  (около 70%), остальная часть депонируется в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки и в мышечной ткани. В печени при непосредственном участии фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) происходит гидроксилирование  $VD_3$ ; 25-гидроксилазы микросом (CYP2R1) –  $VD_2$  и  $D_3$  [120]. Кроме того, гидроксилазной активностью обладают CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2J2 и другие изоферменты цитохрома P450 [211]. Конечным продуктом реакции гидроксилирования являются биологически неактивные кальцидиол [25-гидроксивитамин  $D_3$ , или 25(OH) $D_3$ ] и эргокальцидол [25-гидроксивитамин  $D_2$ , или 25(OH) $D_2$ ] – основные циркулирующие формы VD. Несмотря на биологическую инертность, 25(OH) $D_3$



обладает минимальной способностью связываться с рецептором VD (Vitamin D receptor, VDR) и вызывать биологический эффект. Синтез 25(OH)D является субстрат-зависимым процессом и не подвержен гуморальному влиянию, что определяет общий 25(OH)D одним из наиболее надёжных биомаркеров статуса VD в организме, отражающем накопление как экзогенного, так и эндогенного его предшественника [18]. Кальцидиол имеет высокое сродство к VDBP (связанная с VDBP часть составляет 90-95%), а соответственно, длительный период циркуляции (период полувыведения составляет 20-30 суток). Таким образом, уровень 25(OH)D является отражением D-витаминного статуса организма. Основная часть кальцидиола и эргокальцидиола поступает в связанном с VDBP и альбуминами виде на второй этап гидроксилирования в почки, а небольшая часть транспортируется в тканевые депо (жировую и мышечную ткани), где способна длительно существовать.

В клетках проксимальных почечных канальцев при участии митохондриального фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) образуются активные гормональные формы — кальцитриол [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , или 1,25-дигидроксивитамин  $\text{D}_3$ , или D-гормон] и эргокальцитриол [1,25-дигидроксивитамин  $\text{D}_2$ ]. Реабсорбция комплекса VDBP/25(OH) $\text{D}_3$  из клубочкового фильтрата реализуется посредством эндоцитозных рецепторов клеток проксимальных канальцев — мегалина и кубилина [87, 213]. Кальцитриол – высокоактивный стероидный гормон, который имеет в 100 раз большее сродство к VDR, по сравнению с кальцидиолом. Кальцитриол имеет короткий период полураспада (4 часа) и не отражает состояние резервов VD в организме. Избыточные концентрации кальцидиола, кальцитриола и эргокальцитриола метаболизируются с помощью катаболического фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1), образуя альтернативные метаболиты - 24,25-гидроксивитамин  $\text{D}_3$  [ $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], 1,24,25-гидроксивитамин  $\text{D}_3$  [ $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ ] и 1,24,25-гидроксивитамин  $\text{D}_2$  [ $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_2$ ]. Эти метаболиты также могут проявлять биологическую активность путём связывания с VDR - на 40% большую для метаболита  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ , чем  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_2$  [184]. Конечными продуктами метаболизма являются экскретируемые с желчью или мочой неактивная

водорастворимая кальцитроевая кислота или 26,23-лактон. Кроме того, описаны второстепенные метаболические пути VD, связанные с биосинтезом эпимеров – стереоизомеров, т.е. молекул с одинаковой структурой химических связей, но с различной стереохимической конфигурацией, также обладающих биологической активностью [7, 218].

Экспрессия CYP27B1 и синтез кальцитриола в значительной мере подвержены строгой регуляции: прямое влияние оказывает паратиреоидный гормон (ПТГ), инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), а обратное – фактор роста фибробластов 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF-23), уровни кальция, фосфатов и синтезированного кальцитриола [93]. Повышенный уровень кальция снижает CYP27B1 за счет подавления ПТГ, а повышенный уровень фосфатов снижает CYP27B1 за счет стимуляции FGF-23, хотя эти ионы сами по себе могут оказывать прямое влияние на CYP27B1 в почках [93]. Кроме того, активирующим действием в отношении почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы обладают половые гормоны (андрогены и эстрогены), соматотропный гормон, пролактин, кальцитонин, а ингибирующим действием – лептин, FGF-23, а также глюкокортикоиды, синтетические аналоги кальцитриола, фенобарбитал и другие противосудорожные средства [62, 218]. Способностью к экспрессии CYP27B1 и паракринной продукции кальцитриола обладают экстраренальные ткани: эпителий, плацента, костная ткань, клетки иммунной системы, железы внутренней секреции, эндотелий сосудов, клетки коры головного мозга, мозжечка и другие ткани [92, 136, 187, 213]. Регуляция внепочечной экспрессии CYP27B1 зависит от циркулирующего 25(OH)D и не зависит от ПТГ и FGF-23.

VDR присутствует практически во всех органах и тканях организма, что обуславливает в них иницирующую физиологическую роль плюрипотентного стероидного гормона – кальцитриола [187]. Важнейшим способом реализации его биологических эффектов является активация VDR через геномные и негеномные механизмы. Геномный механизм (прямой, долгосрочный) реализуется через связывание кальцитриола в целевых клетках с лиганд-связывающим доменом (Ligand-binding domain, LBD) ядерного VDR и последующего взаимодействия с

«VD-чувствительным элементом» (Vitamin D response element, VDRE). Являясь фактором транскрипции, VDR определяет экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека, влияя на биосинтез белков, уровни кальция, гормонов, факторов роста и воспаления. При этом, полногеномный анализ связывания VDR показал преимущественную стимуляцию кальцитриолом экспрессии внутриядерных белков, участвующих в поддержании стабильности генома, что определяет важность коррекции D-гиповитаминоза [7]. Так, недавние исследования в области эпигенетики продемонстрировали индивидуальные различия на дотацию VD: пациенты имели дозозависимый низкий (2-5%) и высокий (более 5%) геномный эффект [121]. Негеномный механизм (непрямой, быстрый) реализуется взаимодействием D-гормона с неядерным (мембраносвязанным) рецептором, опосредующим стимуляцию трансмембранных путей передачи сигнала и модуляцию активности вторичных мессенджеров: аденилатциклазы, фосфолипазы C, протеинкиназы C, тирозинкиназы, белка быстрого связывания стероидов, ассоциированного с мембраной (membrane-associated rapid response steroid binding protein, MARRS), и других [7].

Наиболее важной биологической ролью VD является участие в регуляции кальций-фосфорного обмена в органах-мишенях: кишечнике, почках, паращитовидных железах и костной ткани. Так, в клетках эпителия тонкого кишечника кальцитриол связывается с VDR и стимулирует транскрипцию генов, влияющих на абсорбцию ионов кальция мембраной щёточной каймы, - гена кальций-связывающего белка кальбиндина  $D_{9k}$  (calcium-binding protein, CaBP), гена переходного рецепторного потенциального катионного канала подсемейства V 6-го члена (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6, TRPV6), клаудина-2 (Claudin-2, CLDN2) и других. Также D-гормон обладает способностью усиливать абсорбцию ионов кальция в кишечнике через быстрые негеномные эффекты. При этом механизмы абсорбции кальция специфичны в различных сегментах кишечника [141]. Экспериментальные исследования VDR-нокаутированных мышей демонстрируют снижение поступления кальция в организм более чем на 70%, что ассоциируется с гипокальциемией, повышением

ПТГ, замедлением роста и уменьшением массы тела животных. В то же время улучшение параметров массы тела у мышей, получающих диету с высоким содержанием кальция, показывает роль VDR-независимой модуляции абсорбции кальция [227]. При этом трансгенная экспрессия VDR в кишечнике мышей способствует нормализации всасывания кальция и нивелированию вышеописанных нарушений [280].

Участие VD в метаболизме костной ткани характеризуется достаточно сложными и взаимосвязанными процессами: влиянием на остеобласты с одной стороны, и остеокласты – с другой. Описаны аутокринные и паракринные пути регуляции кальцитриолом функции остеобластов, связанные с экспрессией ими CYP27B1. Синтезированный D-гормон увеличивает транскрипцию генов мишеней, связанных с дифференцировкой и функциональной активностью остеобластов - остеокальцина (bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, BGLAP), остеопонтинина (secreted phosphoprotein 1, SPP1) и других, способствуя стимуляции дифференцировки остеобластов в модель первичных клеток кости человека [181]. Кроме участия в формировании костной ткани, кальцитриол может влиять на процессы костной резорбции посредством стимуляции остеокластогенеза. Так, в остеобластах D-гормон усиливает экспрессию рецептора активатора ядерного фактора kB (receptor activator of nuclear factor-kB ligand, RANKL), способствующего созреванию остеокластов путём взаимодействия с рецептором RANK преостеокластов. Влияние на остеокластогенез D-гормоном также опосредуется снижением экспрессии остеобластами остеопротегерина (OPG) – ингибитора RANKL. В результате зрелые остеокласты мобилизуют ионы кальция и фосфатов из костной ткани, регулируя их гомеостаз в сыворотке [196]. Кроме того, VD участвует в регуляции синтеза факторов, участвующих в формировании белкового матрикса костной ткани, таких как IGF-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), трансформирующего фактора роста-β (transforming growth factor beta, TGF-β), интерлейкина-6 (IL-6), IL-4 и других [93].

Не менее важной кальциотропной ролью VD является реабсорбция кальция в почках. По принципу отрицательной обратной связи повышение уровня кальцитриола приводит к подавлению CYP27B1 и синтеза  $1\alpha$ -гидроксилазы с одной стороны, и стимуляции CYP24 и синтезу 24-гидроксилазы - с другой, что способствует как снижению выработки, так и деградации D-гормона. Более того, кальцитриол способен увеличивать реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах почек подобно абсорбции кальция в кишечнике. Трансцеллюлярная реабсорбция кальция происходит в три этапа: поглощение кальция через каналы TRPV5 апикальной мембраны; связывание кальция с кальбиндином  $D_{28k}$ ; выход из клетки с помощью натрий/кальциевого обменника (sodium-calcium exchanger, NCX1) и кальциевой АТФазы (plasma membrane calcium ATPase 4, PMCA4). При этом механизмы реабсорбции кальция уникальны для каждого сегмента почечных канальцев [183].

Таким образом, состояния D-дефицита сопровождаются существенным снижением эффективности кишечной абсорбции и почечной реабсорбции ионов кальция, преобладанием процессов костной резорбции над минерализацией, результатом чего становится снижение прочности кости и формирование остеопении и остеопороза, ведущих к переломам и инвалидизации. Именно поэтому VD справедливо именуется кальциотропным гормоном.

D-гормон признан активным компонентом D-эндокринной системы, поскольку его роль состоит не только в регуляции кальций-фосфорного обмена, но и в реализации множественных плеiotропных (внескелетных, некальциемических) эффектов посредством геномных и негеномных механизмов [7, 62, 95]. Благодаря данным биологического проекта GTEx (Genotype-Tissue Expression, <https://gtexportal.org>) удалось установить экспрессию гена VDR в 54 различных тканях человека, что подтверждает участие гормона D в аутокринной и паракринной регуляции многих органов и систем [108]. Всескелетные эффекты кальцитриола включают регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки, секреции гормонов, а также регуляцию врождённого и приобретённого

иммунитета. Эти эффекты активно изучаются в лечении и профилактике аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных и нейродегенеративных заболеваний [7, 18, 95, 259]. Считается, что для реализации плейотропных эффектов VD, необходимо достижение концентрации более 30 нг/мл, а для некоторых исходов – более 40-50 нг/мл [77], что согласуется с рекомендацией 30-50 нг/мл 2018 года [269]. В РФ целевым уровнем коррекции статуса VD определён диапазон 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [18]. Тем не менее, изучение благоприятных для организма пороговых значений концентрации VD требует дальнейших исследований, в том числе на уровне эпигенетики.

## **1.2 Роль дефицита витамина D в патогенезе коморбидной патологии**

### **1.2.1 Дефицит витамина D и сердечно-сосудистые заболевания**

На сегодняшний день считается, что недостаточная обеспеченность VD является новым, независимым фактором риска ССЗ [254, 255]. D-гормон играет важную роль в патогенезе атеросклероза, АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также ключевых предикторов сердечно-сосудистого риска - эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, СД 2-го типа, ожирении, дислипидемии [29, 37, 46, 188, 254, 255]. Предполагаемые опосредованные VD эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы тесно связаны с присутствием VDR практически во всех органах и тканях организма человека, в том числе в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, эндотелиальных и иммунных клетках [187]. Проведённые исследования обнаружили собственную 1 $\alpha$ -гидроксилазную активность в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов человека [76, 231].

Потенциальная роль VD-эндокринной системы в развитии АГ активно изучается на сегодняшний день. Описано влияние D-гормона на сердечно-сосудистую систему на клеточном уровне [46, 188]. Причинно-следственные взаимосвязи между VD и АГ обусловлены участием кальцитриола в регуляции

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем ингибирования экспрессии гена REN, кодирующего ренин, и снижения образования ангиотензина II – мощнейшего эндогенного вазоконстриктора [7, 188]. Экспериментальное исследование у мышей с нокаутированным геном VDR установило повышение экспрессии ренина, выработки ангиотензина II, значений систолического и диастолического давления, а также массы миокарда. Эти мыши имели повышенную жажду и более высокое выделение натрия и калия с мочой по сравнению с дикими мышами. При этом введение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  мышам дикого типа приводило к подавлению выработки ренина. Авторы исследования пришли к выводу, что кальцитриол подавляет экспрессию ренина с помощью VDR-опосредованного механизма в клеточных культурах [69]. Похожие данные установлены в более позднем исследовании с направленным удалением гена  $1\alpha$ -гидроксилазы у мышей, продемонстрировавшем формирование повышенного систолического артериального давления и гипертрофию левых желудочков в результате дефицита синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . В то же время внутрибрюшинное введение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  нормализовало уровни кальция, фосфора в сыворотке, снижало уровни ренина, ангиотензина II, альдостерона в плазме, снижало артериальное давление, гипертрофию сердца и нормализовало систолическую функцию сердца. Таким образом, авторы заключили вклад кальцитриола в регуляцию РААС и сердечную функцию посредством независимого от кальция и фосфора механизма [100].

Немаловажным плеiotропным эффектом D-гормона является участие в регуляции цитокин-опосредованных воспалительных процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции, повышению ригидности и повышению артериального давления. Так, VD способен подавлять выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IL-23, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$ , и стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4 и IL-10. Кроме того, известна роль VD в снижении пролиферации и миграции ГМК путём подавления индуцированной эндотелином активации циклин-зависимых киназ (cyclin-

dependent kinases, CDK) [111, 188]. В исследовании, включавшем 250 пациентов в возрасте  $66,4 \pm 7,3$  лет, продемонстрирована взаимосвязь уровня 25(OH)D с опосредованной TNF- $\alpha$  тяжестью эндотелиального повреждения и компонентами коморбидности [29].

Дефицит VD может являться независимым предиктором ИБС. Плейотропная антиатерогенная роль VD связана с уменьшением поглощения холестерина макрофагами и формирования пенистых клеток, уменьшением пролиферации ГМК кровеносных сосудов и снижения экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках [67]. D-гормон усиливает продукцию эндотелиального оксида азота (NO), снижая оксидативный стресс [46, 188]. Кроме того, VD стимулирует синтез IGF-связывающих белков, продлевающих период полураспада IGF и способствующих усилению его антиатеросклеротических эффектов [7]. Геномное и негеномное действие кальцитриола на регуляцию системного и внутриклеточного метаболизма кальция и экспрессию генов остеобластов может способствовать кальцификации сосудов, тогда как другие эффекты, такие как модуляция воспаления, могут её уменьшать. Дополнительным патофизиологическим механизмом депонирования кальция и фосфора в сосудистой стенке является повышение ПТГ, возникающее в ответ на снижение уровня кальцитриола в крови [188]. Так, согласно результатам недавнего одномоментного исследования, включающего 228 пациентов  $52,4 \pm 7,6$  лет, дефицит и недостаточность VD ассоциируются с повышением активности ренина плазмы, ПТГ и снижением уровней конечных метаболитов NO и кальция [65]. Результаты сравнительного исследования пациентов 33-80 лет продемонстрировали повышенную частоту регистрации D-дефицита у больных ИБС, а также его ассоциацию с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза – OR 3,62; 95% CI 1,59-8,22;  $p=0,01$  [58]. Данные о взаимосвязи дефицита VD со степенью коронарной кальцификации, выраженностью стеноза и количеством поражённых сосудов определяют D-дефицит независимым предиктором тяжести ИБС [215].

Одним из наиболее убедительных исследований, продемонстрировавшим нелинейную L-образную взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и риском ССЗ,



явилось менделеевское рандомизированное исследование генетических данных большой проспективной когорты, в котором увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке на каждые 10 нмоль/л ассоциировалось со снижением вероятности ССЗ на 1,6% - OR 0,98; 95% CI 0,98–0,99;  $p=0,0001$ . Авторы пришли к заключению о перспективе снижения бремени ССЗ с помощью общепопуляционной коррекции низкого уровня VD, например, путём обогащения VD продуктов питания. Тем не менее, наибольший эффект подобной коррекции будет касаться лиц, имеющих уровень 25(OH)D < 10 нг/мл [282].

### 1.2.2 Дефицит витамина D и метаболический синдром

Высокая частота определения дефицита VD характерна как для женщин, находящихся в позднем репродуктивном возрасте [39], так и в постменопаузальном периоде [258]. Появляющееся в этот период перераспределение жировой ткани по абдоминально-висцеральному типу определяет формирование менопаузального метаболического синдрома, проявляющегося резкой прибавкой массы тела за короткий промежуток времени и тесно взаимосвязанного с эндотелиальной дисфункцией [12, 31, 56, 61]. Возникающие поздние обменные нарушения (висцеральное ожирение, АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность и гипергликемия) могут значительно увеличивать кардиометаболический риск и снижать качество жизни женщин данного периода [25, 42, 61].

Влияние VD на компоненты метаболического синдрома и сердечно-сосудистый риск представляет несомненный интерес в научном мире. Благоприятные эффекты D-гормона в снижении инцидентности СД 2-го типа могут достигаться с помощью участия в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, снижения инсулинорезистентности, системного воспаления и окислительного стресса на фоне гипергликемии, а также косвенно, через РААС [232].

Так, в исследовании выборки 463 постменопаузальных женщин дефицит и недостаточность VD были взаимосвязаны с метаболическим синдромом и его

компонентами - сниженными уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышенными уровнями триглицеридов (ТГ), инсулина и индекса инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance, НОМА-IR), но не взаимосвязаны с показателями ОТ, частотой выявления АГ и СД [258]. По данным другого исследования, уровень VD обратно связан с ожирением, уровнем ТГ и метаболическим синдромом, но не взаимосвязан с уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, инсулина, глюкозы и индексом НОМА-IR у женщин в постменопаузе [221].

Повышенный риск развития метаболического синдрома установлен в поперечном исследовании лиц пожилого возраста с уровнем 25(ОН)D менее 30 нг/мл, в котором установлена положительная корреляция уровня VD с ХС ЛПВП ( $r=0,65$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная – с ТГ ( $r=-0,63$ ;  $p < 0,05$ ) [50]. Оценка компонентов метаболического синдрома у пациенток позднего репродуктивного возраста установила взаимосвязь уровня VD с содержанием ХС ЛПВП ( $R^2 = 0,07$ ,  $p = 0,0008$ ), но не с ТГ и ХС ЛПНП [39].

Результаты недавнего систематического обзора подтверждают связь гиповитаминоза D и АО, подчёркивая важность проведения дальнейших проспективных исследований [153]. По результатам исследования, проведённого среди пациентов Новой Зеландии, увеличение ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> может сопровождаться снижением уровня 25(ОН)D на 0,74 нмоль/л ( $p=0,002$ ), а увеличение ОТ на 1 см – снижением на 0,29 нмоль/л ( $p = 0,01$ ). В то же время взаимосвязи с другими компонентами метаболического синдрома и процентным содержанием жира в исследовании установлено не было [216]. Обратные корреляции между общей жировой массой и сывороточными уровнями 25(ОН)D ( $p < 0,0001$ ), а также 1,25(ОН)<sub>2</sub>D ( $p=0,034$ ) определены среди пациентов 57-90 лет, имеющих недостаточную обеспеченность VD [146]. По результатам Фрамингемского исследования продемонстрирована сильная взаимосвязь между количеством висцерального жира по данным компьютерной томографии и низкими уровнями кальцидиола среди 3890 пациентов старше 40 лет, не имеющих ССЗ и СД. При этом высокое содержание подкожной и висцеральной жировой ткани

ассоциировалось с трёхкратным повышением частоты выявления дефицита VD ( $p < 0,0001$ ). Взаимосвязь низкой обеспеченности VD и метаболического синдрома определена лишь после корректировки по возрасту, полу и сезону ( $p < 0,0001$ ) [85].

Результаты крупного протокола полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) европейской популяции с менделевской рандомизацией продемонстрировали обратно пропорциональную связь сниженного VD с уровнями общего холестерина ( $\beta = -0,269$  ммоль/л,  $p = 0,006$ ), ТГ ( $\beta = -0,208$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ) и пульсового давления ( $\beta = -0,241$  мм рт. ст.,  $p = 0,043$ ). Однако не установлена значимая ассоциативная связь с риском СД 2-го типа, ИБС, инсульта [200].

### 1.2.3 Дефицит витамина D и ожирение

Ожирение – это хроническое заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме. Независимый вклад ожирения в формирование ряда других хронических заболеваний: СД 2-го типа и ССЗ определяет его важные последствия для качества жизни и благополучия населения [189].

Поскольку VD является жирорастворимым секостероидом, жировая ткань может функционировать как буферная система VD, способная предотвращать неконтролируемый синтез его активной формы – кальцитриола. VDR и метаболизирующий VD фермент  $1\alpha$ -гидроксилаза (CYP27B1) экспрессируются в жировой ткани [75, 271], что указывает на её неотъемлемую активную роль в метаболизме VD, направленную на снижение обеспеченности VD при ожирении. В исследовании Wortsman J. и соавт., показан на 57% более низкий прирост уровня 25(OH)D сыворотки через сутки после воздействия УФ-В излучения у лиц с ожирением, по сравнению с имеющими нормальную массу тела пациентами ( $6,7 \pm 1,4$  нг/мл и  $15,3 \pm 2,1$  нг/мл соответственно,  $p = 0,0029$ ). При этом содержание в коже 7-дегидрохолестерола не зависело от ИМТ, а процентное превращение в превитамин D<sub>3</sub> и VD<sub>3</sub> было одинаковым в обеих группах [119]. Обратная

корреляция между уровнем 25(OH)D сыворотки и ОТ, ИМТ установлена в поперечном исследовании жителей Тюменского региона старше 18 лет [55]. Для пожилых пациентов также установлена отрицательная связь уровня VD и ОТ ( $r=-0,71$ ;  $p<0,05$ ), но не ИМТ [50]. Среди женщин, находящихся в позднем репродуктивном возрасте, дефицит VD чаще регистрировался у лиц с избыточной массой тела или ожирением, а уровень 25(OH)D был статистически ниже у лиц с АО [39].

Накапливаются научные данные, изучающие причинно-следственные взаимоотношения между обеспеченностью VD и ожирением [186, 218]. Патогенетические звенья взаимовлияния VD и ожирения включают: снижение биодоступности VD вследствие его депонирования и конверсии в метаболически неактивные формы в жировой ткани [119], а также ряд геномных и негеномных механизмов, связанных с участием VD в энергетическом метаболизме путём регуляции  $\beta$ -окисления в белой жировой ткани и подавления экспрессии разобщающих белков митохондрий UCP-1, UCP-3 (uncoupling proteins, UCP) [166] и UCP-2 [74] в бурой жировой ткани, с влиянием VD на адипогенез [279] и липолиз [83]. Кальцитриол стимулирует приток кальция в адипоциты, влияя на метаболизм липидов через мембранный VDR [73]. Роль VD в адипогенезе на молекулярном уровне реализуется посредством VDR-зависимого ингибирования экспрессии ССААТ-энхансер-связывающего белка  $\alpha$  (ССААТ-enhancer-binding proteins  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ ) и гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR $\gamma$ ) и снижения активности его трансактивации. C/EBP $\alpha$  и PPAR $\gamma$  - критические молекулярные компоненты адипогенеза. C/EBP $\alpha$  - активируется на терминальных стадиях адипогенеза и необходим не только для адипогенеза, но и для нормальной функции адипоцитов. PPAR $\gamma$  необходим для превращения преадипоцитов в адипоциты и, вероятно, является «главным регулятором» адипогенеза [112, 168]. Увеличение экспрессии VDR при ожирении положительно связано с экспрессией провоспалительных цитокинов, прежде всего IL-1 $\beta$  и TNF [271]. Кроме того, D-гормон может напрямую стимулировать экспрессию матричной рибонуклеиновой

кислоты (мРНК) и секрецию лептина в культурах жировой ткани мышей дикого типа, но не VDR-нокаутированных мышей [71]. Роль лептина является ключевой в регуляции чувства насыщения, энергетического баланса и жировой массы тела.

Немаловажным является негативное влияние ожирения на метаболизм VD, которое выражается в следующих механизмах: связанное с увеличением лептина и опосредованное через рецептор лептина (obese receptor B, Ob-Rb) и FGF-23 подавление экспрессии почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы и образования кальцитриола [169, 170, 178], снижение экспрессии CYP2R1 и активности 25-гидроксилазы печени, способствующее снижению образования кальцидиола [190, 191].

Несмотря на накопленные знания, остаётся ряд неосвящённых вопросов, касающихся дальнейшего изучения патогенетических звеньев взаимного влияния VD и ожирения, эффектов коррекции статуса VD у пациентов с ожирением, подбора оптимальной дозы, длительности и персонализации терапии с учётом генетических особенностей.

### **1.3 Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань**

Наблюдения зависимой от сезона частоты падений, наиболее часто регистрирующихся в зимнее время среди пожилых женщин, способствовали предположению потенциальной роли VD в их возникновении [138]. Мышечная слабость является наиболее типичным проявлением D-дефицита, в то время как данные литературы свидетельствуют о вкладе VD в обеспечение как функции, так и силы скелетных мышц [259]. Описаны наблюдения выраженной миопатии, в частности, проксимальных мышц конечностей, ассоциированные с выраженным дефицитом VD как у детей, страдающих рахитом, так и у пожилых пациентов с остеомалацией [125, 195]. Клиническими проявлениями D-гиповитаминоза в детском возрасте могут быть затруднения при стоянии и ходьбе, в то время как во взрослом возрасте – неустойчивость при ходьбе и склонность к падениям, что может значимо увеличить риск переломов и инвалидизации.

Описаны наблюдения обратимой миопатии у лиц с тяжелой недостаточностью VD [222, 283]. Для VD-дефицитной миопатии характерны такие особенности клиники, как: диффузные боли в мышцах, симметричная слабость произвольных проксимальных мышц, изменение походки, уменьшение мышечной массы с сохранением чувствительности и глубоких сухожильных рефлексов [194, 283]. Проксимальная миопатия характеризуется сложностью выполнения определённых задач, которые требуют работы конкретной группы мышц. Так, из-за слабости проксимальных мышц плечевого пояса возникают затруднения при мытье головы и захвате предметов, расположенных высоко; а из-за слабости проксимальных мышц нижних конечностей - затруднения при подъёме из положения сидя и при спуске и подъёме по лестнице. В то же время для старческой астении характерны неспецифические затруднения (например, при выполнении различных задач) [230]. Изменения, возникающие при миопатии, ассоциированной с VD-дефицитом, особенно касаются группы мышц нижних конечностей, ответственных за вертикальное положение тела и ходьбу [199]. Так, опосредованное проксимальной миопатией снижение способности к разгибанию нижних конечностей в коленном суставе оказывает влияние на походку, скорость ходьбы и проходимое расстояние [63]. Из-за боли в костях, мышцах и проксимальной мышечной слабости формируется «утиная», извилистая, или похожая на пингвина походка, приводящая к снижению способности удерживать равновесие и потере баланса [194].

Характерные для тяжёлого дефицита VD морфологические изменения мышечных волокон были описаны в 1970-х годах [195]. Так, в биоптатах установлена атрофия преимущественно мышечных волокон II типа, которые относятся к волокнам быстрой реакции и первыми активируются для предотвращения падения [195]. Эти данные позволяют объяснить наблюдаемую высокую склонность к падениям у пожилых людей, имеющих недостаточную обеспеченность VD [242]. Для саркопении, старения и миопатии, связанной с D-дефицитом, характерно уменьшение как размера, так и количества мышечных волокон, а также увеличение соотношения волокон типа I/типа II из-за преимущественной потери мышечных волокон типа II. Как известно, волокна II

типа обеспечивают высокую скорость, силу мышечных сокращений и сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести, в то время как волокна I типа обеспечивают длительные анаэробные нагрузки [224]. Сходство клинических и морфологических особенностей, возникающих при саркопении и миопатии, связанной с D-гиповитаминозом, позволяет определить потенциальную роль D-гормона в качестве антисаркопенического агента [116]. Применение комбинации альфакальцидола с кальцием в течение 3-6 месяцев способствовало увеличению относительного количества мышечных волокон IIА типа, уменьшению мышечных волокон IIВ типа, а также увеличению площади поперечного сечения волокон, что демонстрирует обратимый характер миопатии, ассоциированной с возрастной потерей костной массы [185].

Накопленные научные данные свидетельствуют о вкладе VD в формирование мышечной силы и обеспечение функции скелетных мышц [195, 125, 259]. Так, в исследовании 289 пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих гериатрический синдром падений, недостаточность и дефицит VD установлены в 86,1% случаев [33]. Важнейшими клиническими аспектами применения VD могут быть профилактика мышечной слабости, падений и снижение риска переломов, что особенно актуально для лиц пожилого возраста. Так, согласно опубликованному по результатам V Международной конференции о противоречиях в отношении VD консенсусному заявлению, проведенные на сегодняшний день исследования и метаанализы, посвященные изучению роли VD в профилактике падений у пожилых, достаточно вариабельны и непоследовательны. Авторы консенсуса пришли к заключению о вероятности снижения риска падений при приеме низких суточных доз VD у пожилых людей с дефицитом VD [260]. По данным метаанализа, ежедневный прием VD в дозе 700–1000 МЕ в течение 2-5 месяцев от начала лечения или достижение концентрации 25(OH)D от 60 нмоль/л до 95 нмоль/л снижает риск падений на 19% среди пожилых людей с исходным D-дефицитом [137]. Результаты однолетнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 273 женщин в постменопаузе (средний возраст 66 лет) с исходным дефицитом VD продемонстрировали U-образную

кривую частоты падений: значимое снижение частоты падений установлено при приёме 1600 МЕ, 2400 МЕ и 3200 МЕ VD<sub>3</sub>, но не <800МЕ и не >4000 МЕ в сутки. Приём 4000 МЕ и 4800 МЕ VD<sub>3</sub> в сутки ассоциировался со значимым увеличением частоты падений [226]. В то же время нечастые большие болюсные дозы могут увеличить риск падений [88]. Потенциальная связь статуса VD с мышечной силой и физическим функционированием установлена в недавнем крупном протоколе GWAS европейской популяции (n=73699) с менделевской рандомизацией, в котором показано положительное влияние уровня 25(OH)D на силу жатия правой ( $\beta=0,038$ ,  $p=0,030$ ) и левой кистей ( $\beta=0,034$ ,  $p=0,036$ ) [172]. Тем не менее, результаты недавнего метаанализа демонстрируют отсутствие положительного влияния приёма VD на различные аспекты мышечной силы, а в некоторых случаях - его негативное влияние [96].

Первые работы, направленные на поиск мишени действия для кальцитриола – VDR в мышечной ткани, были выполнены на животных моделях [206, 245, 251]. Эти данные побудили интерес к поиску VDR *in vivo*, в дальнейшем идентифицированного и описанного в клетках скелетной мускулатуры человека [115, 163]. Потенциальные эффекты VD в регенерации скелетных мышц после повреждения заключаются во влиянии кальцитриола на пролиферацию и дифференцировку миобластов [251]. Установлено устойчивое увеличение экспрессии VDR мышечной ткани при воздействии VD [126]. Показано, что экспрессия мРНК VDR носит дозозависимый характер и последовательно уменьшается на протяжении дифференцировки предшественников мышечных клеток [245]. Согласно данным рандомизированного исследования ежедневный приём 4000 МЕ VD в течение 4 месяцев пожилыми женщинами, имеющими недостаточную обеспеченность VD, способствовало 30% увеличению концентрации внутримышечного VDR и увеличению мышечного волокна на 10% за счёт волокон типа II [80].

Механизмы воздействия кальцитриола на функцию скелетных мышц представлены двумя основными путями: геномным и негеномным [239]. Геномный механизм опосредован взаимодействиями D-гормона с ядерным VDR, а затем с



геномной ДНК. Последовательность событий, участвующих в регуляции транскрипции генов, представляет собой связывание кальцитриола с VDR после переноса в ядро с помощью внутриклеточного связывающего белка, соединение с ретиноидным X рецептором (RXR), после чего образовавшийся гетеродимер  $D_3$ -VDR-RXR, реже, VDR гомодимер связывается со специфическими последовательностями ДНК – «VD-чувствительными элементами» (Vitamin D response element, VDRE), управляя транскрипцией соответствующих генов. Таким образом, VDRE представляет собой комплекс генов, кодирующих «геномные эффекты» VD, активирующийся после гетеродимеризации между активным VDR и RXR и функционирующий в качестве усилителя транскрипции [154]. За связывание  $1,25(OH)_2D$  отвечает лиганд-связывающий домен (LBD) VDR, который обладает свойством распознавания гормонов и обеспечивает специфичность и селективность физиологического ответа, переводя рецептор в транскрипционно активное состояние с помощью каскада макромолекулярных взаимодействий [238]. В присутствии  $1,25(OH)_2D_3$  VDR/RXR комплекс с высокой аффинностью связывается с VDRE, что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов и последующий синтез белка de novo. Это могут быть как белки, участвующие в метаболизме кальция, такие как кальбиндин (calbindin  $D_{9K}$ ) [173, 281] и кальмодулин [122], так и белки, не имеющие прямого отношения к метаболизму кальция, такие как протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP-3) [198]. Связывание IGF-1 с протеином IGFBP-3 может оказывать как ингибирующее, так и стимулирующее воздействие на функцию IGF-1, отвечающего за пролиферацию, дифференцировку и гипертрофию скелетных мышц и являющегося ключевым компонентом в регенерации мышц [155]. При увеличении IGFBP-3 ожидается увеличение продолжительности циркуляции и периода полураспада IGF-1 до нескольких часов. Посредством регуляции кальмодулин-зависимых транскрипционных путей и IGF-1 регулируются сократимость и метаболизм, а также развитие и рост скелетных мышц [86, 101].

Предполагается роль VD в качестве антифиброзного агента. Совместно с фактором роста фибробластов 23 (FGF-23) и белком Cloths, VD участвует в регуляции уровней фосфатов, кальция, процессов клеточного деления фибробластов. Регуляция клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов также опосредована VD через экспрессию гена трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [7]. Кроме того, применение VD способствует увеличению экспрессии пролил-4-гидроксилазы- $\beta$  (prolyl 4-hydroxylase beta, P4H  $\beta$ ) на 4-й день после травмы у животных, что указывает на увеличение синтеза компонентов внеклеточного матрикса и может косвенно свидетельствовать о положительном влиянии VD на восстановление мышечной функции при повреждении [261]. Также кальцитриол уменьшает экспрессию миостатина – белка, являющегося известным отрицательным регулятором мышечной массы, что было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях [68, 265]. Миостатин, известный как фактор роста и дифференцировки 8 (growth differentiation factor-8, GDF-8), специфически экспрессируется в скелетной мышце, преимущественно в волокнах II типа, индуцирует апоптоз миоцитов и ингибирует дифференциацию миоцитов в миоциты. Мыши, лишённые гена MSTN, кодирующего миостатин, демонстрируют большую массу скелетных мышц в результате гипертрофии мышечных волокон и гиперплазии [179]. Снижение экспрессии миостатина занимает особое место при старении [209], а также при повреждении мышцы [89]. VDR может быть вовлечен во внутримышечное воспаление, поскольку связан с IL-6 в скелетных мышцах человека [264]. D-гормон снижает воспалительный ответ после мышечных повреждений, подавляя локальную продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и блокируя N-концевую киназу c-Jun (JNK) и ядерный фактор-kB (nuclear factor-kB, NF-kB), то есть сигнальные пути, опосредующие провоспалительные эффекты TNF- $\alpha$ . Кроме того, VD играет важную роль в восстановлении мышц после физических нагрузок. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном на крысах, VD влиял на вызванное физическими упражнениями повреждение мышц и воспаление посредством снижения экспрессии генов IL-6 и

TNF- $\alpha$  [273]. Также D-гормон принимает участие в регуляции уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) через воздействие на промотор гена VEGF – важнейшего фактора ангиогенеза [70], который может играть важную роль при повреждении мышечной ткани за счёт образования новых микрососудов [7]. Таким образом, медленные эффекты развиваются в течение нескольких месяцев или даже лет, оказывают влияние на фосфорно-кальциевый метаболизм, клеточное деление и дифференциацию миоцитов и формирование мышечных клеток.

Негеномный механизм (быстрый, непрямой) опосредован взаимодействием D-гормона с неядерным (мембраносвязанным) рецептором, что вызывает нетранскрипционные эффекты, включающие стимуляцию трансмембранных путей передачи сигнала и активацию вторичных мессенджеров. Некоторые авторы полагают, что мембранным рецептором является VDR, который в присутствии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  прошёл путь обратной транслокации [103], в то время как другие считают, что это отдельный высокоспецифичный для  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ассоциированный с мембраной белок быстрого связывания стероидов (MARRS) [140, 161]. D-гормон связывает предполагаемый мембранный рецептор, который активирует основные пути: фосфолипазы C и диацилглицерола, связанных с сигнальной активностью каскада протеинкиназы C и приводящих к быстрому притоку ионов кальция в клетку путём высвобождения из внутриклеточных депо, активации потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа и последующему мышечному сокращению [72, 140], а также митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), приводящей к индукции синтеза связанного с ростом белка c-мус и стимуляции роста и пролиферации мышечных клеток [98]. Таким образом, быстрые эффекты развиваются в течение нескольких минут, оказывают влияние, прежде всего, на внутриклеточные уровни кальция и на скольжение филаментов мышечных волокон.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении молекулярных механизмов воздействия D-гормона на мышечную ткань, результаты крупного систематического обзора рабочей группы США, оценивающей связь уровня VD и случаи падений, свидетельствуют о высокой неоднородности данных

оригинальных исследований и не позволяют рекомендовать применение препаратов VD для профилактики падений лицам старше 65 лет [219]. Продолжается дискуссия об оптимальных режимах дотации VD для профилактики мышечных расстройств, улучшения мышечной силы и физического функционирования, что имеет безусловное социально-экономическое значение, прежде всего из-за связанных с D-гиповитаминозом неблагоприятных для здоровья последствий – падений и переломов [88, 137, 226, 260].

#### **1.4 Роль дефицита витамина D в клинике менопаузальных расстройств**

Согласно Глобальной стратегии ВОЗ по проблемам старения и здоровья, в период с 2020 по 2030 гг. ожидается увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше на 34%: с 1 миллиарда человек в 2019 г. до 1,4 миллиарда человек в 2030 г. Прогнозируется увеличение численности пожилых людей во всем мире более чем вдвое к 2050 г., что составит 2,1 миллиард человек, в то время как численность женщин старше 60 лет приблизится к миллиарду. Эти перспективы требуют глобального устойчивого скоординированного плана развития для улучшения качества жизни пожилых людей и их окружения, что отразилось в объявлении 2020–2030 гг. десятилетием здорового старения. В РФ, как и во всём мире, отмечается тенденция к увеличению ожидаемой продолжительности жизни. При этом, около трети жизни современных женщин приходится на постменопаузальный период, во время которого на первый план выходят соматическое старение, потеря здоровья и общего благополучия [25, 225, 234]. Эти данные поднимают вопросы сохранения, поддержания здоровья и качества жизни женщин как во все периоды жизни в целом, так и в период климактерия в частности и приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

Согласно определению ВОЗ (1948г.), здоровье характеризуется «состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней или физических дефектов». Частым результатом возрастных изменений современных женщин, активных в социальной,

профессиональной, семейной и других сферах, является снижение качества жизни, представляющее собой основанную на субъективном восприятии интегральную характеристику физического, психического, эмоционального и социального функционирования [30]. Исследования, посвящённые изучению параметров качества жизни женщин в климактерическом периоде, демонстрируют ассоциативные связи с интенсивностью симптомов менопаузальных расстройств, а также с такими факторами как уровень образования, социальный статус, коморбидная патология и многими другими [164]. Климактерический период (климактерий) является важным физиологическим процессом, направленным на переход от репродуктивной функции к старению и сопровождающимся постепенным прогрессирующим снижением воздействия эстрогенов на женский организм и существенными нейроэндокринными изменениями. При этом на фоне общей возрастной инволюции организма на первый план выходят инволютивные изменения в репродуктивной системе, обусловленные угасанием функции яичников [48]. Климактерий (от греч. *klimakter* – ступень лестницы) характеризуется сложной биологической трансформацией различных функций женского организма, перестраиванием деятельности отдельных структур центральной нервной системы, изменением активности вегетативной нервной системы. Результатом развившегося гипергонадотропного гипогонадизма (прежде всего эстрогенной недостаточности) становится изменение функции лимбической системы, нарушение секреции нейрогормонов и развитие инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях. Обусловленные климактерием физиологические изменения способствуют формированию заболеваний в постменопаузальном периоде, включая метаболические расстройства, остеопороз, сердечно-сосудистую патологию, ухудшение когнитивных функций и повышение риска онкологических заболеваний. Своевременное применение МГТ позволяет купировать ранние симптомы климактерия, профилактировать поздние нарушения (обменные, скелетно-мышечные), а также улучшить качество жизни [24, 56, 66]. Так, исследование пациенток через 10 лет после проведения двусторонней овариэктомии

показало замедление темпов прогрессирования атеросклеротического процесса и развития остеопороза у принимавших МГТ (n=50) по сравнению с не принимавшими (n=37). Протективный эффект зависел от своевременности начала и продолжительность терапии [45].

В 2001 г. была разработана клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW), которая была пересмотрена в 2011 г. рабочей группой экспертов (STRAW+10) [51, 64, 134, 135]. По результатам крупных когортных исследований критерии стадийности угасания функции репродуктивной системы были уточнены с учетом массы тела, образа жизни и состояния здоровья женщин и продемонстрировали относительную универсальность и применимость для большинства женщин [134]. Согласно определению Российского общества акушеров гинекологов 2021 г. [24] менопауза - «стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников». Дата наступления менопаузы устанавливается ретроспективно: спустя 12 месяцев аменореи. В РФ средний возраст наступления менопаузы колеблется от 49 до 51 года [4]. Выделяют следующие типы менопаузы: самопроизвольную (естественную); ятрогенную (вторичную), наступающую в результате двухсторонней овариэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии; преждевременную (до 40 лет), раннюю (40–44 года), своевременную (45–55 лет) и позднюю (старше 55 лет). Постменопауза включает фазу раннего постменопаузального периода (+1a,+1b,+1c), которая продолжается 5-8 лет и часто сопровождаются персистирующими климактерическими симптомами, и позднюю постменопаузальную фазу (+2), которая характеризуется соматическим старением. Для позднего периода постменопаузы характерна меньшая выраженность вазомоторных симптомов, однако в 10-15% случаев возможна длительная их персистенция [24, 134].

Нарушение процессов адаптации к дефициту эстрогенов в перименопаузе может способствовать развитию патологического состояния – климактерического

синдрома (КС), существенно осложняющего физиологическое течение климактерия. Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов, терминология КС определяется как «комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма» [24]. Наряду с неадекватной адаптацией женского организма к возрастному снижению функции яичников, разнообразность клинической картины КС обусловлена вовлечением в патологический процесс большого числа различных структур диэнцефальной области и лимбико-ретикулярного комплекса [16]. К ранним симптомам относят вазомоторные расстройства и психоэмоциональные нарушения, которые могут манифестировать как в ранней постменопаузе, так и в период менопаузального перехода. К группе поздних нарушений, возникающих через 5 лет менопаузы и более, относят повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний, постменопаузальный остеопороз с патологическими переломами и болезнь Альцгеймера.

Постменопаузальный период сопровождается развитием широкого спектра нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений [182, 208, 225]. Нейровегетативные расстройства являются наиболее значимым проявлением дефицита эстрогенов, оказывающим огромное влияние на качество жизни женщин перименопаузального и постменопаузального возраста. Нейровегетативные нарушения, проявляющиеся приливами жара, головной болью, лабильностью артериального давления, повышенной потливостью, сердцебиениями и нарушениями сна, переживает большинство женщин в период менопаузы. Вазомоторные симптомы (ВМС), такие как приливы и ночная потливость, часто возникают в перименопаузе и постменопаузе и могут значительно снизить качество жизни [225]. Частые ВМС могут значимо влиять на социальную жизнь женщины, ее психологическое здоровье, самочувствие, трудоспособность. Ряд исследований демонстрирует вклад вазомоторных и других климактерических симптомов в повышение риска ССЗ [91, 250]. В продольном исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) 2784 женщин

различных этнических групп, сообщается о высокой распространённости ВМС, которые варьируются от 60 до 80% в зависимости от расовой/этнической группы и наиболее часто отмечены в поздней перименопаузе. Факторами риска возникновения данных симптомов были возраст, низкий уровень образования, курение и тревожность [174]. В другом продольном исследовании независимыми факторами продолжительности приливов явились возраст манифестации приливов, расовая принадлежность, ожирение и период климактерия [123]. ВМС могут длительно персистировать, а потому встречаются и в позднем периоде постменопаузы. Так, в австралийском исследовании 1426 женщин в возрасте 65-79 лет, не применяющих МГТ, 32,8% женщин отметили хотя бы один ВМС (приливы/ночная потливость) за последний месяц [249]. Данные опроса британской когорты 10418 женщин со средней продолжительностью постменопаузального периода 10 лет показали случаи приливов и ночной потливости в 54%; вклад в распространённость этих симптомов оказывали такие факторы, как: тревожность, депрессивное настроение, гистерэктомия в анамнезе и длительность периода постменопаузы [208].

Приливы – наиболее частое проявление КС, которое характеризуется внезапным появлением чувства жара в груди, покраснением кожных покровов, повышенным потоотделением, слабостью, тошнотой, головной болью и тремором конечностей и ассоциируется с повышением систолического давления, нарушениями сна, потерей концентрации внимания, депрессивными симптомами и снижением минеральной плотности костной ткани. Данный феномен имеет повсеместную распространённость, значимо снижает работоспособность и качество жизни женщин [144]. Точные патофизиологические механизмы возникновения приливов в климактерическом периоде до конца не установлены. Первостепенное значение имеет снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови, а затем и в центре терморегуляции гипоталамуса, способствующее изменению активности нейротрансмиттеров, особенно в серотонинергических, дофаминергических и норадренергических путях. Из-за недостаточного синтеза серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ) и эндорфина, обладающих



антагонистической активностью по отношению к норадреналину, наблюдается значительное увеличение его уровня. Возникающий дисбаланс между дофаминергической и норадренергической системами с преобладанием последней, способствует изменению функциональных свойств лимбической системы и терморегуляторного центра, находящегося в медиальной части преоптической области гипоталамуса, и сужению границ терморегуляторной зоны. Повышение температуры тела лишь на  $0,01^{\circ}\text{C}$  воспринимается нейронами центра терморегуляции как неадекватное, формируя усиленную генерацию импульсов, способствующих расширению подкожных кровеносных сосудов, потоотделению и появлению феномена прилива жара [106, 143]. Таким образом, индукция норадренергической гиперреактивности является важным звеном дисрегуляции нейроэндокринных процессов. Значимый вклад в патогенез приливов оказывает менопаузальное снижение уровня серотонина – нейромедиатора с известным влиянием на терморегуляцию [180, 203, 212].

Не менее важными являются и психоэмоциональные симптомы КС (раздражительность, нарушения сна и плаксивость). Как и возникновение ВМС, этиология данных симптомов связана с дисфункцией гипоталамических структур и изменениями в лимбической системе, приводящих к появлению эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств [13].

По данным экспериментальных и наблюдательных исследований, перименопаузальное и постменопаузальное снижение уровня эстрогенов сопровождается высоким риском дефицита VD и снижения его многообразных эффектов. Это может быть обусловлено следующими особенностями: возраст-ассоциированным снижением способности кожи к выработке  $\text{VD}_3$  [176, 270], нарушением эстрогензависимой активации  $1\alpha$ -гидроксилазы, участвующей в синтезе кальцитриола [109, 177, 235]. Важным аспектом эстроген-дефицитных состояний является снижение абсорбции кальция, связанное как со снижением экспрессии VDR в эпителии кишечника [110, 132, 214], так и с VDR-независимыми механизмами [165], что имеет несомненное значение в патогенезе постменопаузального остеопороза. В то же время дотация эстрогенов животным в

экспериментальной модели способствовала повышению экспрессии VDR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и повышению чувствительности к эндогенному кальцитриолу [130].

Потенциальные эффекты и механизмы действия D-гормона в отношении модуляции клиники менопаузальных расстройств, формирования заболеваний внутренних органов, ассоциированных с постменопаузальным периодом, и качества жизни женщин продолжают изучаться и уточняться [13, 27, 35, 36, 66]. Так, в исследовании 210 женщин в постменопаузе снижение уровня 25(OH)D сыворотки на 1 нг/мл сопровождалось увеличением риска приливов на 5,9% [240]. Накапливаются научные данные, изучающие эффективность дотации VD на клинику постменопаузальных расстройств [36, 99], риск формирования заболеваний, ассоциированных с постменопаузальным периодом [35, 241], а также качество жизни женщин [66, 127]. Так, проведённое в рамках «Инициативы женского здоровья» (Women's Health Initiative, WHI) рандомизированное исследование 17101 пациенток 63,7 ± 6,5 лет, получавших кальция карбонат 1000 мг и VD 400 ME, на протяжении периода наблюдения 5,7 ± 3,2 лет по сравнению с 17056 пациентками, получавшими плацебо, не продемонстрировало значимого влияния на менопаузальные симптомы (нарушение сна, приливы, эмоциональную лабильность, усталость и другие) [99]. В то же время достоверно более эффективное снижение нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС на фоне дефицита VD продемонстрировано при сочетанном применении колекальциферола с МГТ по сравнению с использованием только МГТ в исследовании женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде [36]. В проспективном рандомизированном исследовании, проведённом у 174 пациенток моложе 60 лет, имеющих ВМС, применение исключительно 50 мг кальция карбоната и 200 ME VD контрольной группой пациенток в течение 12 недель способствовало улучшению показателей качества жизни, как и в группах женщин, получавших 1 мг эстрадиола/0,5 мг норэтиндрона ацетата или 2,5 мг тиболона [127]. Продемонстрировано более быстрое улучшение качества жизни по показателям физического самочувствия, социальных взаимоотношений и

эмоционального состояния среди группы пациенток в ранней постменопаузе, получавших МГТ и колекальциферол, по сравнению с пациентками, получавшими только МГТ [66].

К изучению потенциальных механизмов D-гормона, которые могут способствовать снижению интенсивности ранневременных проявлений климактерического синдрома (приливов жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна), отмечается растущий интерес исследователей по всему миру. VDR представлен в центральных и периферических органах, тканях и клетках репродуктивной системы женщин (гипоталамусе, гипофизе, яичниках, гранулёзных клетках и эндометрии). Ферменты, необходимые для метаболизма 25-гидроксивитамина D в гормонально активный кальцитриол, представлены в гипоталамусе, мозжечке и субстанции nigra [92, 187, 213]. В экспериментальных моделях на животных кальцитриол предотвращал снижение уровней серотонина и дофамина, вызванное нейротоксическими дозами метамфетамина [107]. Одним из возможных нейропротекторных механизмов VD признана нормализация нейротрофических факторов: глиального нейротрофического фактора (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), оказывающего выраженное защитное действие на нигростриарную и мезолимбическую дофаминовую систему мозга, и нейротрофического фактора мозга (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), тесно связанного с серотонинергической (5-HT) системой мозга [40, 133, 252]. В другом экспериментальном исследовании введение 1,0 и 3,0 мкг/кг/сутки кальцитриола животным в течение 8 дней приводило к увеличению экспрессии GDNF в полосатом теле и субстанции nigra, способствуя улучшению секреции дофамина, что демонстрирует потенциальный вклад D-гормона в состояния, сопровождающиеся дофаминергической дисфункцией [133].

Описано влияние уровня VD на интенсивность обратного захвата серотонина. Эксперимент, проведенный на культуре серотонинергических нейронов крысы, установил снижение интенсивности обратного захвата серотонина, а также снижение экспрессии гена фермента моноаминоксидазы-A

(МАО-А), разрушающего структуру серотонина при оптимальном уровне VD [192]. Эффект имитации селективного ингибитора обратного захвата серотонина и ингибитора МАО, способствующих повышению уровня серотонина в организме, может быть полезен для улучшения патофизиологии поведения в результате нарушения регуляции серотонинергической нейротрансмиссии. Кроме того, D-гормон активирует транскрипцию гена синтеза серотонина через активацию триптофангидроксилазы-2 (tryptophan hydroxylase 2, TPH2), катализирующей реакцию синтеза серотонина [197].

Важную роль в патофизиологии депрессии играет повышение концентрации внутриклеточных ионов кальция в тормозных нейронах. Кальцитриол подавляет усиливающий нейротоксичность высокий уровень ионов кальция в мозге путем образования кальций-связывающих белков – парвальбумина D<sub>9k</sub> и кальбиндина D<sub>28k</sub>, а также ингибирует экспрессию кальциевых каналов L-типа в гиппокампе. Дополнительное нейропротекторное действие кальцитриола связано с повышением уровня глутатиона – важнейшего антиоксиданта, благодаря чему снижается содержание пероксида водорода в нейронах [15].

Результаты систематического обзора и метаанализа интервенционных исследований установили благоприятный эффект дотации VD для улучшения качества сна. Однако его влияние на расстройства и длительность сна требует дальнейшего изучения. Потенциальные механизмы влияния VD на сон до конца не уточнены, однако рассматривается участие VD в выработке мелатонина — гормона, участвующего в регуляции циркадных ритмов и сна [84].

Таким образом, кальцитриол может являться потенциальным самостоятельным инструментом контроля ВМС, настроения, когнитивных функций, депрессии, нарушений сна и качества жизни пациенток, имеющих климатерические расстройства.

### 1.5 Значение полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* в реализации плейотропных эффектов витамина D

В последние годы представление о роли VD значительно расширилось от «антирахитического фактора» и непосредственного участия в регуляции кальций-фосфорного обмена до участия в экспрессии сотен генов и модуляции активности внутриклеточных сигнальных каскадов, что определяет D-гормон важным и активным компонентом D-эндокринной системы [7, 62]. Биологическая роль VD осуществляется посредством связывания кальцитриола с внутриядерным или мембранным рецептором и реализации геномных и негеномных механизмов [7, 218, 272]. Наиважнейшее значение D-гормона в осуществлении кальциемических и плейотропных эффектов подтверждается экспрессией гена *VDR* почти всеми клетками организма человека и его участием в регуляции экспрессии нескольких тысяч генов, в том числе связанных с метаболизмом VD (*CYP27B1* и *CYP24A1*) [158, 162, 238, 256]. Результаты полногеномных анализов взаимодействий *VDR* с ДНК генома человека демонстрируют эпигеномный потенциал VD для лечения и профилактики широкого круга заболеваний [8, 11, 121, 139, 217].

Ген, кодирующий *VDR*, расположен на коротком плече хромосомы 12 (локус 12q12-q14) и состоит из 14 экзонов: восемь белок-кодирующих экзонов (2-9), шесть нетранслируемых экзонов (1A-1F), расположенных на некодирующей 5'-области, и несколько промоторных областей, которые представляют собой последовательности ДНК, распознаваемые РНК-полимеразой в качестве стартовой площадки для инициации специфической транскрипции [147, 201, 228]. Первичным продуктом трансляции гена *VDR* является белок рецептора VD - внутриядерный рецептор, относящийся к группе ДНК-связывающих белков и состоящий из 467 аминокислот. Молекула *VDR* состоит из трех функциональных областей. С1 - гидрофильный N-концевой ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain, DBD), который содержит 70 аминокислот и имеет большое сходство с ядерными рецепторами. Первые 8 цистеинов функционально активной молекулы *VDR* связаны с двумя атомами цинка, образуя структуру «цинковых пальцев»,

которая взаимодействует с ДНК и может регулировать работу многих генов-мишеней. Мутации, приводящие к замене любого из этих цистеинов, прерывают VDR-зависимую активацию генов-мишеней и могут приводить к редкому моногенному заболеванию — VD-резистентному рахиту [6]. C2 — гипервариабельный С-концевой лиганд-связывающий домен (Ligand-binding domain, LBD), отвечающий за связывание D-гормона с VDR. DBD и LBD связаны между собой неструктурированной «шарнирной» областью. В совокупности эти домены представляют собой макромолекулу, восприимчивую к физиологически значимым уровням циркулирующего кальцитриола, и способны направлять клеточный регуляторный механизм на определенные подмножества генов, белковые продукты которых являются ключевыми для D-гормонального ответа [201]. Кроме того, описана авторегуляция экспрессии VDR собственным лигандом — кальцитриолом [202].

Для гена VDR характерен генетический полиморфизм, то есть существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [147]. Полиморфизмы гена VDR способны изменять активность белка VDR и могут быть связаны с разнообразием физиологических и патологических фенотипов во многих популяциях. К ним относятся однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) - минимально возможные варианты генетического кода, представляющие собой замену одного нуклеотидного основания на другое. Однонуклеотидные замены можно идентифицировать с помощью соответствующих ферментов — эндонуклеаз рестрикции, таких как FokI, ApaI, BsmI, Tru9I и TaqI. 3'-некодируемая часть гена VDR содержит микросателлитные последовательности poly(A) различной длины (длинная L и короткая S), а промоторная область — полиморфизм Cdx2 (*rs11568820*).

Полиморфизм FokI (*rs10735810*) расположен во втором экзоне кодирующей области гена VDR, способствует альтернативному сайту инициации трансляции и синтезу длинного или короткого вариантов белка [145, 246]. Связанные полиморфизмы BsmI (*rs1544410*), Tru9I (*rs757343*), ApaI (*rs7975232*) и TaqI (*rs731236*) являются полиморфизмами длин фрагментов рестрикции (Restriction

fragment length polymorphism, RELP). Сайты рестриктаз BsmI и ApaI локализованы в 8 интроне гена *VDR*, тесно сцеплены между собой и находятся в неравновесном сцеплении с полиморфизмом TaqI, расположенным внутри 9 экзона, а также с 3'-некодируемой частью гена *VDR* [145, 147]. Несмотря на отсутствие их непосредственного участия в трансляции белка *VDR*, они играют роль в повышении стабильности мРНК гена *VDR* и его трансляционной активности за счёт тесной связи с микросателлитными последовательностями poly(A) различной длины [118, 145, 205, 210, 253, 262].

Результаты недавнего систематического обзора продемонстрировали ограниченные доказательства связи между полиморфными вариантами гена *VDR* и статусом VD. Так, эффективная роль генетических вариантов *rs2228570* (FokI), *rs1544410* (BsmI), *rs731236* (TaqI) и *rs7975232* (ApaI) в отношении уровня VD была продемонстрирована в 16%, 14%, 8% и 17% проанализированных исследований соответственно [90].

Одним из наиболее значимых полиморфизмов гена *VDR*, модулирующих биологические эффекты VD, является однонуклеотидный полиморфизм BsmI (G>A, *rs1544410*) [114]. Данный SNP расположен в восьмом интроне и представляет собой замену аденина (A) на гуанин (G), в результате которой формируется сайт рестрикции для эндонуклеазы BsmI. Аллельные варианты SNP *rs1544410*: A («B» или BsmI-) и G («b» или BsmI+). Показано, что полиморфный вариант BsmI связан с активностью или экспрессией *VDR* и может оказывать влияние на прямые и плейотропные эффекты VD [147, 247].

Согласно литературным данным, распространённость полиморфного маркера BsmI гена *VDR* имеет расово-этнические различия. Так, популяционно-генетические исследования, проведённые среди жителей России, продемонстрировали варьирование частоты регистрации доли минорной аллели A от 7,3 до 45,7% [5]. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют наибольшую распространённость гетерозигот AG, а наименьшую – гомозигот AA среди русских [5] и европейских этнических групп [23, 53, 97, 263]. Так, среди жителей Кемеровской области доля генотипа GG полиморфизма BsmI гена *VDR*

составила 40,1%, AG - 46,1%, AA - 13,8% случаев [5]. Схожие данные установлены в исследовании, проведённом в выборке 483 женщин постменопаузального периода Донецкой Народной Республики, где на долю генотипа GG приходилось 38,5%, AG – 48,2%, AA – 13,3%, а доля А-аллели составила 37% [23]. В исследовании 449 жительниц Санкт-Петербурга в возрасте 35-55 лет установлена частота выявления генотипа GG в 24,3%, AG - в 57,7%, AA – в 18% случаев, а доля минорной аллели А составила 46,8% [39]. Высокая частота выявления генотипа GG продемонстрирована для жительниц города Москвы [14] (n=60 женщин в постменопаузе: частоты генотипов GG/AG/AA установлены в 46,7/41,7/11,7% случаев) и для уроженцев европейской части РФ [19] (n=96: частоты генотипов GG/AG/AA установлены в 51/41,7/7,3% случаев).

Исследования, изучающие генетически обусловленную модуляцию ответа на дотацию VD, достаточно противоречивы. Существуют отдельные исследования, демонстрирующие связь аллеля А полиморфного варианта BsmI с более высокой чувствительностью к колекальциферолу по сравнению с вариантом G [124, 148, 223]. Результаты недавно проведённого систематического обзора и метаанализа демонстрируют связь вариантного аллеля (Tt+tt) полиморфизма TaqI и генотипа FF варианта FokI с лучшим ответом на дотацию VD, в то время как подобной связи для генотипов полиморфизмов BsmI и ApaI не установлено [262].

По данным литературы полиморфизмы гена *VDR* ассоциируются с абсорбцией кальция в кишечнике, минеральной плотностью костной ткани, падениями, остеопорозом, аутоиммунными заболеваниями (СД 1-го типа, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой), нарушениями липидного обмена, кардиоваскулярными и многими другими заболеваниями [28]. Особенное внимание посвящено изучению вклада изучаемых полиморфизмов в формирование остеопороза и изучение перспектив персонализации терапии в разных популяционных группах. Так, у пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, установлены ассоциации регистрации генотипа GG и аллеля G полиморфизма BsmI с развитием остеопороза в области поясничных позвонков (L1-L4) [23].



Имеющиеся данные об ассоциациях генотипов *BsmI* и ИБС противоречивы. Так, в европейской популяции риск развития ИБС на 56% и 20% выше у носителей *AA* и *AG* генотипов полиморфизма *BsmI* гена *VDR* по сравнению с *GG* генотипом [205]. У жителей Санкт-Петербурга получены обратные данные: *GG* генотип и аллель *G* гена *VDR* ассоциируются с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [58]. Описаны ассоциации носительства *GG* генотипа полиморфизма *BsmI* с увеличением уровня ТГ сыворотки по сравнению с носителями генотипов *GA/AA* [39].

Таким образом, проблема повсеместной распространённости дефицита *VD* и его роли в клинике менопаузальных, скелетно-мышечных расстройств, формировании коморбидной патологии остаётся предметом продолжающихся дискуссий и обуславливает актуальность настоящей работы. Недостаточно исследований, направленных на оценку эффективности применения *VD* для реализации его благоприятных эффектов, что определяет важность проведения дополнительных исследований, в том числе ориентированных на отдельные популяции. Эпигеномный потенциал и индивидуальные различия геномного ответа на дотацию *VD* подтверждают актуальность изучения полиморфных маркеров гена *VDR* и могут быть полезны для составления алгоритмов персонализации терапии.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациенток

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.П. Ковтун) на кафедре фармакологии и клинической фармакологии (зав. кафедрой - д.м.н., доцент Изможерова Н.В.) в период 2018-2021 гг. Набор клинического материала проводился на базе ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6 город Екатеринбург» (главный врач – до сентября 2023 г. А.И. Степанов, с сентября 2023 г. по настоящее время – Р.В. Соловьёв).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 19.10.2018г.). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование проводилось после информирования пациенток о цели и характере его проведения и получения письменного согласия на участие.

Работа проводилась в дизайне одномоментного исследования с группой динамического наблюдения. Первый этап – одномоментное обсервационное исследование, второй - проспективное когортное (рисунок 1).

**I этап.** Проведено одномоментное обсервационное одноцентровое исследование данных 144 пациенток позднего периода постменопаузы от 56 до 79 лет, ранее наблюдавшихся на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе «Городского центра планирования семьи и репродукции» и обратившихся на приём по проблемам соматической патологии в ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» г. Екатеринбурга в период 2018-2021 гг. Выполнено комплексное исследование анамнестических, клинико-функциональных данных с использованием разработанных карт, стандартизованных опросников и шкал, оценивающих выраженность менопаузальных расстройств, тревоги, депрессии, болевого синдрома, а также когнитивный статус и качество жизни пациенток.

Проведена оценка физического функционирования: кистевая динамометрия, тесты «вставание со стула», «тандем» и шестиминутной ходьбы. Оценена частота встречаемости важнейшей коморбидной патологии: заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолёгочной систем, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы и нарушений углеводного и липидного обмена. Оценены исходные лабораторные показатели: уровни 25(OH)D (кальцидиола, VD), общего белка, глюкозы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина и липидного спектра. Определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Стандартная трансторакальная эхокардиография проведена у 89 пациенток.

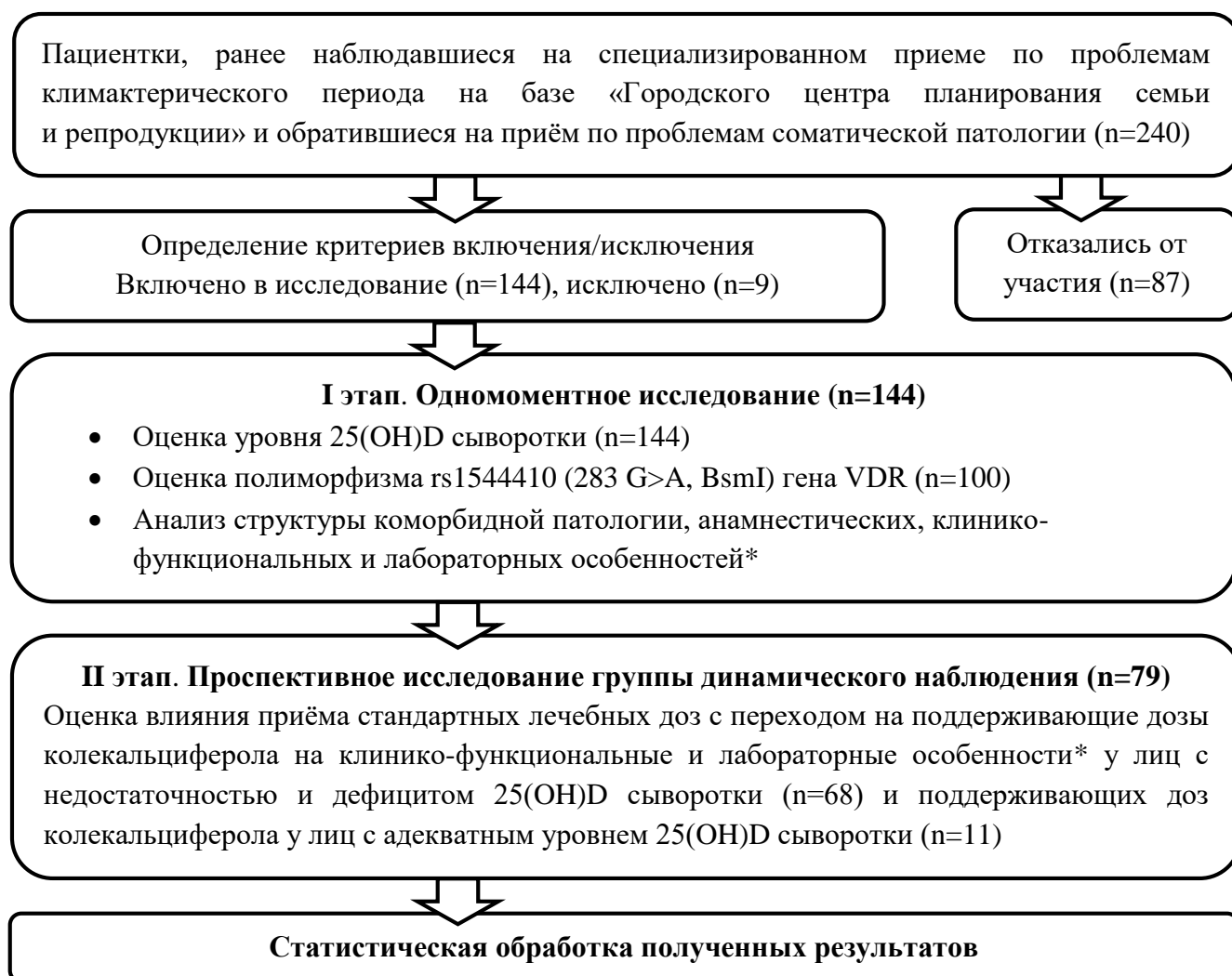


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание - \* - сбор жалоб, данных анамнеза (акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующие заболевания, фармакотерапия),

общеклинический осмотр (рост, масса тела, окружность талии, окружность бёдер), оценка шкал и опросников (модифицированный менопаузальный индекс, краткая шкала оценки психического статуса, госпитальная шкала тревоги и депрессии, визуально-аналоговая шкала, опросник качества жизни SF-36v2), тестов физического функционирования (кистевая динамометрия, тесты: «тандем», «вставание со стула», шестиминутной ходьбы), лабораторных обследований (общий белок, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, определение СКФ, липидный спектр)

**Критерии включения** в исследование: наличие подписанного добровольного информированного согласия, длительность периода постменопаузы 5 лет и более, способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни. **Критерии исключения:** СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, применение МГТ на момент включения, наличие психических и когнитивных расстройств, затрудняющих контакт, анамнез резекции желудка или проксимальных отделов кишечника. Все пациентки соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

На основании лабораторной диагностики уровня VD (Access 2, Beckman Coulter, США) выделены группы пациенток с адекватным статусом (n=30) и дефицитом/недостаточностью VD (n=114).

Для оценки клинико-функциональных, лабораторных особенностей и коморбидности в зависимости от анамнеза предшествующего применения нативного VD (колекальциферола) применялся **дополнительный критерий исключения:** применение активных метаболитов VD в монотерапии или в комбинации с солями кальция. Для выполнения анализа исключено 2 пациентки (n=142). На основании анамнеза предшествующего применения колекальциферола выделены группы пациенток, принимавших (n=33) и не принимавших (n=109) профилактические (400-2000 МЕ) дозы колекальциферола в монотерапии или в комбинации с солями кальция.

Молекулярно-генетическое тестирование полиморфного варианта *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* выполнено последовательным сплошным способом формирования выборки (n=100). Для оценки клинико-функциональных особенностей и коморбидности были выделены группы пациенток, имеющих

генотипы AA/AG (n=60, минорная A-аллель) и генотип GG (n=40) (без минорной A-аллели).

**II этап.** Проведено проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование группы динамического наблюдения (n=79). **Дополнительными критериями исключения** во II этапе явились: декомпенсация сопутствующей патологии, известные противопоказания к применению колекальциферола, появление побочных эффектов применения колекальциферола, несоблюдение режима приёма терапии в анамнезе. На основании исходного статуса VD выделены группы пациенток с дефицитом/недостаточностью VD (n=68) и с адекватным уровнем VD (n=11). Оценка динамики основных клинико-функциональных и лабораторных данных пациенткам с дефицитом/недостаточностью VD проводилась после применения стандартных лечебных (нагрузочных) доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола, рекомендованные РАЭ [18]. Пациентки, имеющие оптимальный статус VD, принимали поддерживающие дозы колекальциферола, рекомендованные РАЭ [18]. Контроль уровня 25(OH)D сыворотки крови проводился через 6 месяцев применения колекальциферола. Для коррекции и поддержания сывороточного уровня 25(OH)D применялась мицеллированная водорастворимая форма колекальциферола («АкваДетрим» водный раствор 10 мл (15 000 МЕ/мл), фирма-производитель «Medana Pharma S.A.», Польша). При дефиците VD (уровень 25(OH)D < 20 нг/мл) пациенткам назначался колекальциферол в дозе 7000 МЕ/сутки продолжительностью 8 недель (n=45), при недостаточности VD (уровень 25(OH)D  $\geq$  20 < 30 нг/мл) - в дозе 7000 МЕ/сутки продолжительностью 4 недели (n=23). После приёма лечебной дозы рекомендовался переход на поддерживающую дозу колекальциферола, составляющую 2000 МЕ/сутки до 6 месяцев. Вышеуказанные схемы не предусматривали перерывы на летние месяцы. При адекватном статусе VD (уровень 25(OH)D  $\geq$  30 нг/мл) пациенткам также рекомендовались ежедневные поддерживающие дозы колекальциферола, составляющие 2000 МЕ/сутки (n=11).

Оценка ассоциаций полиморфного варианта *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* с клинико-функциональными и лабораторными эффектами коррекции нативным VD в соответствии с вышеописанными схемами проведена среди женщин, имеющих дефицит/недостаточность (n=62) и оптимальный статус VD (n=9).

## **2.2 Анамнестические и клинико-функциональные методы обследования пациенток**

Пациенткам проведён унифицированный сбор жалоб, оценены данные анамнеза, объективного осмотра и дополнительных методов обследования для уточнения сопутствующей патологии. Трудовой анамнез включал уточнение уровня образования: среднее, среднее специальное, неоконченное высшее, высшее. Собраны данные семейного положения пациенток: одинока, в зарегистрированном браке, вдова, разведена. Оценены аллергологический анамнез, наличие вредных привычек (курение; употребление алкоголя), инвалидности. Акушерско-гинекологический анамнез включал уточнение по количеству беременностей, родов, аборт, выкидышей, возрасту наступления менопаузы (стойкого отсутствия менструаций как минимум в течение 1 года) [25], характеру наступления менопаузы (естественным путём или искусственно: хирургическое вмешательство (овариоэктомия, гистерэктомия) лучевая или химиотерапия), применению и длительности получения МГТ.

Всем пациенткам оценена 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов и перелома проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) с помощью алгоритма FRAX [21] (русская модель [www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs](http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs)), включающего: анамнез остеопорозных (низкотравматических или патологических, т.е. произошедших при минимальной травме: например, падении с высоты собственного роста на туже поверхность или ещё меньшую травму) переломов, переломов бедра у родителей, системного применения глюкокортикоидов в течение 3 месяцев и более в дозе 5 мг по преднизолону и более, анамнез наличия

сопутствующей патологии (СД 2-го типа, ревматоидного артрита) и других факторов с доказанной ассоциацией с развитием остеопороза: ранней менопаузы (менопаузы, наступившей до 45 лет), нелеченного гипертиреоза и т.д. Уточнялся анамнез операций, травм (обстоятельства, локализация и количество переломов) и падений (за предшествующий год).

Всем участницам был проведён стандартный общеклинический осмотр. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле (1):

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)} \quad (1).$$

Интерпретацию ИМТ проводили согласно классификации ВОЗ [189]: ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал нормальной массе тела, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> - избыточной, от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирению I степени, от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup> - II степени, 40 кг/м<sup>2</sup> и более - III степени. ОТ и ОБ измеряли сантиметровой лентой дважды и регистрировали с точностью до 0,1 см. Измерение ОТ проводилось на середине расстояния между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости по среднеподмышечной линии. Измерение ОБ проводилось по самой выступающей части ягодиц. АО диагностировалось при ОТ > 80 см [44, 189]. Рассчитывали показатели соотношения ОТ/ОБ, значение  $\geq 0,85$  расценивали как критерий абдоминального типа ожирения.

Диагностику АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности, метаболического синдрома, СД 2-го типа, ревматоидного артрита, остеоартрита и остеопороза проводили согласно действовавшим в период проведения исследования федеральным клиническим рекомендациям [1, 3, 17, 20, 47, 54, 60]. Перенесённые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, нарушения мозгового кровообращения), а также данные онкологического анамнеза регистрировались с использованием амбулаторных карт и медицинских документов (выписок из стационара, результатов обследований, консультаций специалистов). Количественная оценка выраженности коморбидности проводилась с использованием индекса Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), который рассчитывался путём суммирования баллов, соответствующих сопутствующим заболеваниям и возрасту [20, 79]. Все

пациентки получали базисную терапию заболеваний внутренних органов в соответствии с клиническими рекомендациями и медико-экономическими стандартами.

Постменопаузальный период определяли согласно анамнезу ретроспективно установленного возраста наступления менопаузы (стойкого отсутствия менструаций как минимум в течение 12 месяцев). Позднему постменопаузальному периоду соответствовала длительность постменопаузы не менее 5 лет. Выраженность менопаузальных расстройств определяли с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [16, 49], включающего в себя определение трёх групп симптомокомплексов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных. Каждый симптом оценивали по 4-х балльной системе (от 0 до 3). Суммарный ММИ определяли общим количеством баллов каждой группы. Значение нейровегетативного симптомокомплекса до 10 баллов принимали как отсутствие клинических проявлений, 11–20 баллов - как лёгкую степень, 21–30 - среднюю, 31 и более - тяжёлую степень выраженности. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в пределах 1–7 баллов определяли как лёгкие, 8–14 – как средние нарушения, 15 и более – как тяжёлое проявление КС.

Диагностику возможных когнитивных нарушений проводили с помощью инструмента краткой шкалы оценки психического статуса - MMSE (Mini Mental State Examination) [142]. Опросник содержит 30 пунктов и позволяет оценить ориентировку во времени и месте, восприятие, концентрацию внимания, память и речевую функцию. Максимальный общий балл по шкале составляет 30. Пациентки, набравшие 28-30 баллов, демонстрировали отсутствие нарушений когнитивных функций, 25-27 баллов - недементные когнитивные расстройства, 24 балла и менее - деменцию (20 - 24 балла - деменция легкой степени выраженности; 11 - 19 баллов - умеренной степени выраженности; 0 - 10 баллов - тяжёлая).

Оценка выраженности тревоги и депрессии проводилась с помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [244]. Шкала содержит 14 утверждений, каждому из которых соответствует 4 варианта ответа, кодирующихся



по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 баллов (максимальная выраженность). Оценка результатов учитывает суммарные показатели по двум подшкалам: А — «тревога» и D — «депрессия». При этом возможны 3 интерпретации полученных значений: 0-7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов, 8-10 баллов – субклинически выраженные симптомы, 11 и более – клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии.

Интенсивность боли оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов (0 баллов - отсутствие боли, 10 баллов – максимальная/нестерпимая боль) для следующих параметров: интенсивность артралгий (в покое и при нагрузке), болей в спине (утром и вечером), кардиалгий (в покое и при ходьбе), головных болей и болевого синдрома других локализаций [229].

Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36v2 [248], валидированного для применения на русском языке [38]. Опросник содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал и отражающих 2 параметра: физический компонент здоровья (ФКЗ): физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), физическая боль (Б), общая оценка здоровья (ОЗ) и психологический компонент здоровья (ПКЗ): психическое здоровье (ПЗ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭ), социальное функционирование (СФ), жизненная активность (Ж). Результаты представляются в виде оценок в баллах по каждой шкале и варьируют от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому уровню качества жизни. Перед подсчётом показателей шкал проводилась перекодировка ответов.

Оценка функционирования мышечной системы проводилась с помощью следующих тестов: кистевой динамометрии [167], тестов для определения индивидуального риска падений («вставание со стула» и «тандем») и теста шестиминутной ходьбы [81, 175, 276].

Для оценки мышечной силы кистей использовали кистевой электронный динамометр «ДК-50» (ЗАО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод»).

Технические характеристики динамометра: результат замеров фиксируется в деканьютонах (даН), диапазон измерений 5 – 50 даН, цена деления шкалы 0,01 даН, предел допускаемой абсолютной погрешности  $\pm 1,5$  даН, габаритные размеры: 135x50x25 мм. Оценку абсолютной силы жатия кистей проводили стоя: пациенткам предлагалось отвести вытянутую руку с динамометром под прямым углом к туловищу (на уровне плеча), а вторую (свободную) руку оставить опущенной и расслабленной. По сигналу исследователя пациентке было предложено сжимать динамометр с максимальной силой в течение 3-5 секунд. Проводили по два измерения на каждой руке интервалом в 1 минуту, фиксировали лучший результат. Для интерпретации использовали показатель силового индекса (СИ), рассчитанного по формуле 2:

$$СИ (\%) = \text{сила кисти (даН)} * 0,98 / \text{масса тела (кг)} * 100 \quad (2).$$

Тест «Вставание со стула» (Chair rising test, CRT) проводился по следующим правилам: пациенткам предлагалось как можно быстрее 5 раз подряд без остановок встать со стула высотой не более 46 см и прямой спинкой без помощи рук (руки скрещены на груди). Фиксировалось время, в течение которого пациентки вставали со стула без помощи рук 5 раз, полностью распрямив колени. Конечной позицией для остановки секундомера являлось положение стоя в конце пятой стойки. Тест проводился пациенткам, успешно прошедшим оценку способности однократно встать со стула. Риск падений считался повышенным у лиц, выполняющих вышеописанный тест в течение более 10 с или неспособных его выполнить.

«Тандем» тест для определения способности к сохранению равновесия в покое проводился пациенткам после предварительной оценки полутандемных тестов. Каждый этап сопровождался демонстрацией задания исследователем, поддержкой пациенток за руку до установки стоп в полутандемное/тандемное положение и уточнением о готовности начать тест. Сначала пациенткам предлагалось поставить ступни в положение полутандем (расположение стоп, при котором пятка передней стопы располагалась сбоку от первого пальца задней ноги), положение рук при этом произвольное. Тем, кто продемонстрировал способность удерживать равновесие в положении полутандем в течение 10 с,

предлагалось поставить ступни в положение полного тандема (последовательное расположение стоп одна за другой по прямой линии, при этом пятка передней стопы касалась носка задней). Тест выполнялся пациентками стоя с открытыми глазами. На протяжении всего теста исследователь находился рядом с обследуемыми для контроля во избежание падения. Перемещение стоп, потеря равновесия или истечение 10 с в сохранённом положении полутандем/тандем расценивались как завершение теста. Неспособность пациенток сохранять положение тандем в течение 10 с соответствовала высокому риску падений. Допускалось выполнение не более трёх попыток.

Оценка толерантности к физической нагрузке оценивалась с помощью теста шестиминутной ходьбы. Тест проводился под наблюдением исследователя. Для теста использовался коридор длиной 40 м с отметками на каждые 10 м. Пациенткам ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в комфортном для них темпе. При этом разрешалось замедлять темп или останавливаться при необходимости (фиксация времени продолжалась). В случае возникновения боли за грудиной, тяжелой одышки, нарушения равновесия или головокружения тест прекращался.

Тесты, оценивающие толерантность к физической нагрузке и риск падения, не проводились следующим пациенткам: ходящим с тростью из-за выраженной мышечной слабости, остеоартрита, головокружения, зрительных нарушений или иных причин, имеющих сильную боль любой локализации (ВАШ $\geq$ 7 баллов). У этих участниц риск падений был расценен как высокий.

### **2.3 Лабораторные и инструментальные методы обследования пациенток**

Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка или плазма венозной крови, забор образцов которой проводился натощак после 8-ми часового голодания.

Оценку концентрации VD проводили с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США), применяемого для количественного определения общего 25-гидроксивитамина D [25(OH) витамина D] в сыворотке крови. Регистрируемый диапазон измерений определялся от предела обнаружения (limit of detection, LoD) 2,0 нг/мл (5,0 нмоль/л) до значения калибратора S5 Calibrator ~167 нг/мл (~418 нмоль/л). Прием профилактических (400-2000 ME) доз колекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(OH)D крови проводилась согласно классификации РАЭ: адекватным уровнем VD считали концентрацию 25(OH)D сыворотки  $\geq 30$  нг/мл, недостаточным -  $\geq 20 < 30$  нг/мл, дефициту VD соответствовала концентрация 25(OH)D  $< 20$  нг/мл, а выраженному дефициту -  $< 10$  нг/мл. Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D сыворотки при коррекции дефицита VD - 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [18]. Референсный интервал для лаборатории составляет 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизм *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для выделения геномной ДНК из цельной венозной крови (пробирки с ЭДТА) использовался набор РеалБест ГенМаг (Вектор-Бест, Россия). Программа амплификации выполнялась на амплификаторе детектирующем ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия). Результатом исследования генетического полиморфизма явились 3 варианта генотипов: GG, AG, AA.

Определялись биохимические показатели сыворотки крови с использованием автоматического биохимического анализатора «RX Imola» (User Interface, Великобритания) и набора реагентов «Randox» (Великобритания). Характеристика чувствительности и линейности набора реагентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень исследованных биохимических параметров и характеристика чувствительности и линейности набора реагентов «Randox» (Великобритания)

Показатели	Чувствительность/ Линейность	Референсные значения для женщин
Белок общий	5,1/0-124,4 г/л	64-83 г/л
Билирубин общий	1,5/0-425 мкмоль/л	0-17 мкмоль/л
Глюкоза	0,36/0-55,03 ммоль/л	3,9-5,8 ммоль/л
Аспартатаминотрансфераза	12/0-600 Ед/л	0-31 Ед/л
Аланинаминотрансфераза	10 /0-600 Ед/л	0-31 Ед/л
Креатинин	-/0-1920 мкмоль/л	44-80 мкмоль/л

Уровни общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ определялись с помощью ферментативного колориметрического метода (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Оценка уровня общего кальция сыворотки крови выполнена у 54 женщин (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Всем пациенткам проведено определение расчётного значения СКФ по формуле СКД-ЕРІ (СКД-Epidemiology Collaboration) (3) [78, 171]:

$$СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 141 \times \min(СКр/каппа, 1)^{\alpha} \times \max(СКр/каппа, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018 \quad (3)$$

где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл);

альфа = - 0,329;

каппа = 0,7;

мин – минимальное значение СКр/каппа или 1;

макс – максимальное значение СКр/каппа или 1.

Оценка кальцификации клапанных структур сердца проведена у 89 пациенток с помощью стандартной трансторакальной эхокардиографии при помощи аппарата Mindray M7 в 2D, доплеровском и цветном М-режимах независимым специалистом. Учитывались умеренные и выраженные признаки кальцификации створок и/или колец клапанов сердца.

## 2.4 Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с помощью программных пакетов «Statistica 13.0» (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6), «IBM SPSS Statistics» (version 22) и электронных таблиц «Microsoft Excel 2016». Для анализа данных использованы методы описательной и аналитической статистики. Проверку распределения количественных показателей на нормальность проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая, что характер распределения отличен от нормального, использовались непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни (U-критерий) для сравнения несвязанных совокупностей, критерий Вилкоксона (W-test) для сравнения связанных совокупностей. Количественные значения представлены в виде медианы (Median, Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Для выявления связей между количественными переменными и их оценки применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Значимость различия бинарных категориальных параметров оценивалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера в четырёхпольной таблице сопряжённости. При анализе многопольных таблиц для порядковых переменных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки изменений результатов тестирования по бинарной категориальной шкале для связанных совокупностей использовался критерий Мак-Немара ( $\chi^2$  Мак-Немара) с поправкой Эдвардса. Отношение шансов (odds ratio, OR) рассчитывали с помощью пакета «Epiclcs» (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырёхпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (confidence interval, CI) не включал значение 1,0. Для оценки достоверности изменений использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями - метод с одним межгрупповым (генотип) и одним внутригрупповым (повторные изменения в ходе тестирования) факторами. Для внутригруппового сравнения использовали апостериорный метод наименьших значимых различий Фишера (Fisher's LSD post hoc test). Для проверки

однородности дисперсии применяется критерий Ливена (Levene's Test of Homogeneity of Variances). Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg использовали критерий  $\chi^2$ . Различия данных считались статистически значимыми при  $p < 0,050$ .

Для создания модели прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы использовали метод бинарной логистической регрессии. Вероятность заболевания рассчитывали по формуле 4:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (4)$$

где  $P$  – оценка значения истинной вероятности того, что пациентка с индивидуальным набором значений независимых переменных имеет заболевание,  $P$  имеет в основе биномиальное распределение;  
 $e$  – основание натуральных логарифмов 2,71...;  
 $Z$  – стандартное уравнение регрессии.

Значение  $Z$  определяли по формуле 5:

$$Z = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + \dots + B_n \times X_n + A \quad (5)$$

где  $X_1 \dots X_n$  – значения независимых переменных (предикторов);  
 $B_1 \dots B_n$  – оценки коэффициентов логистической регрессии;  
 $A$  – константа (свободный член).

Установленное значение  $P$  больше 50,0% позволяет предположить наступление события, менее 50,0% - нет. Для оценки статистических показателей эффективности предлагаемой прогностической формулы применяли ROC-анализ и рассчитывали чувствительность и специфичность. Чувствительность (%) показывает процент правильно прогнозированных наблюдений с наличием заболеваний (дефицита/недостаточности VD). Специфичность (%) отражает процент правильного предсказания отсутствия заболевания (адекватного статуса VD). График ROC-кривой, проходящий через верхний левый угол, характеризует высокие параметры математической модели, а приближение ROC-кривой к диагональной линии свидетельствует о низких её параметрах. Площадь под ROC-кривой (Area under ROC-curve, AUC) использовалась для измерения диагностической информативности модели: чем больше AUC, тем выше диагностическая информативность.

**ГЛАВА 3 АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ,  
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНО-  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОК В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И  
ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА *rs1544410* (283 G>A, BSM1) ГЕНА *VDR***

**3.1 Структура коморбидной патологии, клинико-функциональных и  
лабораторно-инструментальных особенностей у пациенток с адекватной  
обеспеченностью, недостаточностью и дефицитом витамина D**

**3.1.1 Общая характеристика пациенток**

В исследование на основании добровольного информированного согласия включены 144 женщины, постоянно проживающие в городе Екатеринбурге.

Все пациентки находились в позднем постменопаузальном периоде (таблица 2). Инвалидность I группы установлена у 1 (0,6%), II группы – у 7 (4,8%), III группы – у 10 женщин (6,9%). Высшее образование имели 76 (52,7%), среднее специальное – 59 женщин (40,9%). На момент обследования 73 пациентки (50,6%) состояли в зарегистрированном браке, 43 женщины (29,8%) – вдовы, 14 (9,7%) – разведены, 14 (9,8%) – одинокие.

Таблица 2 – Общая характеристика клинико-anamнестических данных пациенток позднего периода постменопаузы (n=144) на момент включения в исследование

Параметры	Me (Q1-Q3)
Возраст, лет	68,0 (65,0-70,0)
Возраст наступления менопаузы, лет	50,0 (46,0-52,0)
Длительность периода постменопаузы, лет	18,0 (15,0-21,0)
Рост, см	156,0 (153,0-160,0)



Параметры	Me (Q1-Q3)
Масса тела, кг	72,9 (62,9-82,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,6 (25,9-33,0)
Окружность талии, см	91,0 (84,5-103,0)
Окружность бёдер, см	106,0 (100,0-114,0)

Медиана концентрации 25(OH)D сыворотки обследованных женщин составила 20,5 нг/мл (15,3-27,8). Уровень 25(OH)D варьировал от 4,1 нг/мл до 65,9 нг/мл. Недостаточность VD установлена в 47 случаях (32,6%), дефицит - в 67 (46,5%), в том числе выраженный дефицит - в 8 случаях (5,6%) (рисунок 2).

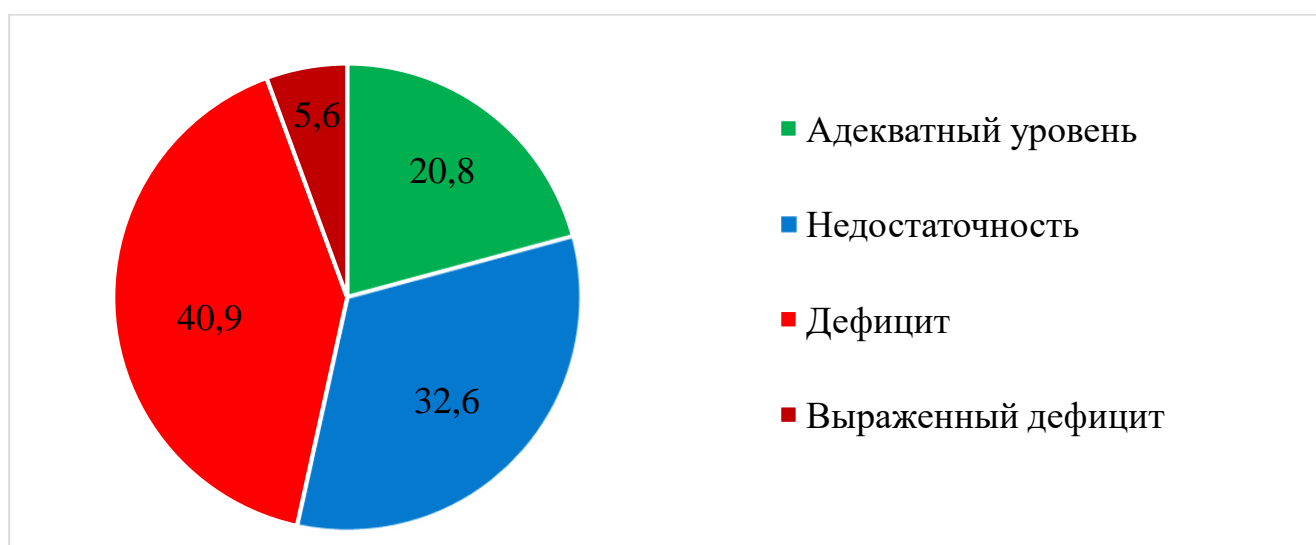


Рисунок 2 – Частота выявления уровней обеспеченности 25(OH)D в группе, %

Проведен сравнительный анализ коморбидности, анамнестических, клиническо-функциональных и лабораторно-инструментальных параметров в 2 группах: пациенток с адекватным уровнем VD сыворотки ( $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  нг/мл,  $n=30$ ) и пациенток, имеющих дефицит/недостаточность VD сыворотки ( $25(\text{OH})\text{D} < 30$  нг/мл,  $n=114$ ). Структура коморбидной патологии исследуемых групп представлена в таблице 3. Статистических различий в группах не установлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3 – Структура коморбидной патологии обследованной группы пациенток позднего периода постменопаузы (n=144) в зависимости от обеспеченности VD, n (%)

Нозология	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Ишемическая болезнь сердца	5 (16,7)	26 (22,8)	0,619	1,47 [0,51-4,24]
Инфаркт миокарда	0 (-)	3 (2,6)	NaN	
Сердечная недостаточность	12 (40,0)	64 (56,1)	0,150	1,92 [0,84-4,35]
Заболевание периферических артерий	2 (6,7)	16 (14,0)	0,365	2,28 [0,49-10,5]
<i>В том числе:</i>				
Атеросклероз артерий нижних конечностей	0 (-)	10 (8,8)	NaN	
Атеросклероз ветвей брюшной аорты	2 (6,7)	7 (6,1)	1,0	1,91 [0,18-4,65]
Цереброваскулярная болезнь (анамнез ТИА и/или ОНМК)	2 (6,7)	5 (4,4)	0,635	0,64 [0,11-3,48]
Лёгкая деменция	2 (6,7)	19 (16,7)	0,246	2,80 [0,61-12,7]
Бронхиальная астма	2 (6,7)	13 (11,4)	0,737	1,91 [0,18-4,65]
Язвенная болезнь	2 (6,7)	16 (14,0)	0,365	2,28 [0,49-10,5]
Злокачественные опухоли в анамнезе	5 (16,7)	10 (8,8)	0,309	0,48 [0,15-1,53]

Медиана индекса коморбидности Charlson у 144 женщин составила 4 балла (3-5). В структуре индекса возраст 8 женщин (5,5%) составил более 50 лет, 88 (61,1%) – более 60 лет, 48 (33,3%) – более 70 лет (+1, +2, +3 балла соответственно). Возраст пациенток с дефицитом/недостаточностью VD был статистически больше, чем с адекватным статусом VD: 68 (65-71) и 66 лет (63-69) соответственно

( $p=0,005$ ). Доля пациенток со сниженным уровнем 25(OH)D увеличивалась от 72,9% в возрасте менее 70 лет до 91,7% в возрасте более 70 лет ( $p=0,008$ ). В структуре коморбидной патологии не было случаев лимфомы, лейкемии, синдрома приобретённого иммунного дефицита, умеренных и тяжёлых поражений печени и почек. На долю хронических заболеваний лёгких пришлось 16 случаев (11,1%), неалкогольного стеатогепатита – 10 (6,94%), заболеваний соединительной ткани – 3 (2,08%) – различия статистически не значимы ( $p>0,05$ ). Показатели индекса коморбидности Charlson различались в группах ( $p=0,042$ ): 3 (2-4) и 4 балла (3-5) среди пациенток с адекватным VD и дефицитом/недостаточностью VD соответственно. Оценка основной фармакотерапии представлена в таблице 4. Пациентки с адекватным статусом VD чаще отмечали приём профилактических доз VD ( $p<0,001$ ), препаратов кальция ( $p=0,029$ ), но реже - НПВС ( $p=0,054$ ) по сравнению с имеющими сниженный уровень VD пациентками. Статистических различий по другим группам лекарственных препаратов не установлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 4 – Лекарственная терапия обследованной группы пациенток позднего периода постменопаузы ( $n=144$ ),  $n$  (%)

Группа препаратов	Всего абс. (%)	Адекватный уровень VD абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD абс. (%)	P
Блокаторы РААС <i>В том числе:</i>	95 (66,0)	17 (56,7)	78 (68,4)	0,279
Ингибиторы АПФ	29 (20,1)	5 (16,7)	24 (21,0)	0,798
БРА II типа 1	66 (45,9)	12 (40,0)	54 (47,4)	0,539
БМКК	29 (20,1)	7 (23,3)	22 (19,8)	0,615
Бета-адреноблокаторы	43 (29,9)	8 (26,7)	35 (30,7)	0,823
Диуретики <i>В том числе:</i>	54 (37,5)	8 (26,7)	46 (40,4)	0,206

Группа препаратов	Всего абс. (%)	Адекватный уровень VD абс. (%)	Дефицит/ недоста- точность VD абс. (%)	P
Тиазидные/тиазидоподобные	44 (30,6)	8 (26,7)	36 (31,6)	0,662
Петлевые	5 (3,5)	0 (-)	5 (4,4)	NaN
Антагонисты альдостерона	7 (4,9)	0 (-)	7 (6,1)	NaN
Ингибиторы ГМК-КОА редуктазы	68 (47,2)	16 (53,3)	52 (45,6)	0,538
Антиагреганты	36 (25,0)	8 (26,7)	28 (24,6)	0,815
<i>В том числе:</i>				
Ацетилсалициловая кислота	33 (22,9)	8 (26,7)	25 (21,9)	0,627
Блокаторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов	4 (2,8)	0 (-)	4 (3,5)	NaN
Антикоагулянты	7 (4,9)	1 (3,3)	6 (5,3)	1,0
<i>В том числе:</i>				
ПОАК	3 (2,1)	1 (3,3)	2 (1,8)	NaN
Антагонист витамина К (варфарин)	4 (2,8)	0 (-)	4 (3,5)	NaN
Сахароснижающие препараты	35 (24,3)	5 (16,7)	30 (26,3)	0,343
<i>В том числе:</i>				
Бигуаниды (метформин)	33 (22,9)	4 (13,3)	29 (25,4)	0,222
Производные сульфонилмочевины	10 (6,9)	1 (3,3)	9 (7,9)	0,688
Инсулины	3 (2,1)	0 (-)	3 (2,6)	NaN
Бисфосфонаты	16 (11,1)	6 (20,0)	10 (8,8)	0,102

Группа препаратов	Всего абс. (%)	Адекватный уровень VD абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD абс. (%)	P
Нативный VD/ активные метаболиты VD	35 (24,3)	19 (63,3)	16 (14,0)	<0,001
Кальция карбонат и/или цитрат с VD	13 (9,0)	6 (20,0)	7 (6,1)	0,029
Системные НПВС	51 (35,4)	6 (20,0)	45 (39,5)	0,054
Ингибиторы протонной помпы	11 (7,6)	1 (3,3)	10 (8,8)	0,459
Антидепрессанты	6 (4,2)	0 (-)	6 (5,3)	NaN

Примечание – VD – витамин D, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, ГМК-КОА - 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Таким образом, среди пациенток позднего периода постменопаузы установлена высокая частота выявления дефицита и недостаточности VD – 79,1% случаев. Сниженный уровень 25(OH)D взаимосвязан с более высокими показателями возраста и индекса коморбидности Charlson обследованных женщин.

### **3.1.2 Оценка обеспеченности витамином D, компонентов метаболического синдрома, биохимических и инструментальных параметров пациенток**

Анализ данных антропометрии установил статистически значимые различия: более высокие показатели ОТ, ОБ, массы тела и ИМТ у лиц со сниженным уровнем VD по сравнению с адекватно обеспеченными VD (таблица 5). Корреляционный анализ установил слабые обратные связи сывороточного уровня 25(OH)D с ИМТ ( $R_s=-0,171$ ;  $p=0,039$ ), с ОБ ( $R_s=-0,211$ ;  $p=0,016$ ).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика антропометрических параметров в зависимости от обеспеченности VD, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30)	Дефицит/недостаточность VD (n=114)	P
ОТ, см	87,2 (78,0-98,5)	92,0 (86,0-104,0)	0,018
ОБ, см	103,2 (97,0-109,0)	107,0 (101,0-115,0)	0,016
Рост, см	156,5 (152,0-162,0)	156,0 (153,0-159,5)	0,670
Масса тела, кг	69,1 (60,0-78,0)	74,6 (64,6-84,3)	0,048
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (24,3-31,2)	29,9 (26,2-33,7)	0,022

Нормальный ИМТ установлен у 23 обследованных женщин. Большинство женщин имели избыточную массу тела (n=54) и ожирение I степени (n=39). Ожирение II степени выявлено в 17 случаях, III степени - в 11 (рисунок 3).

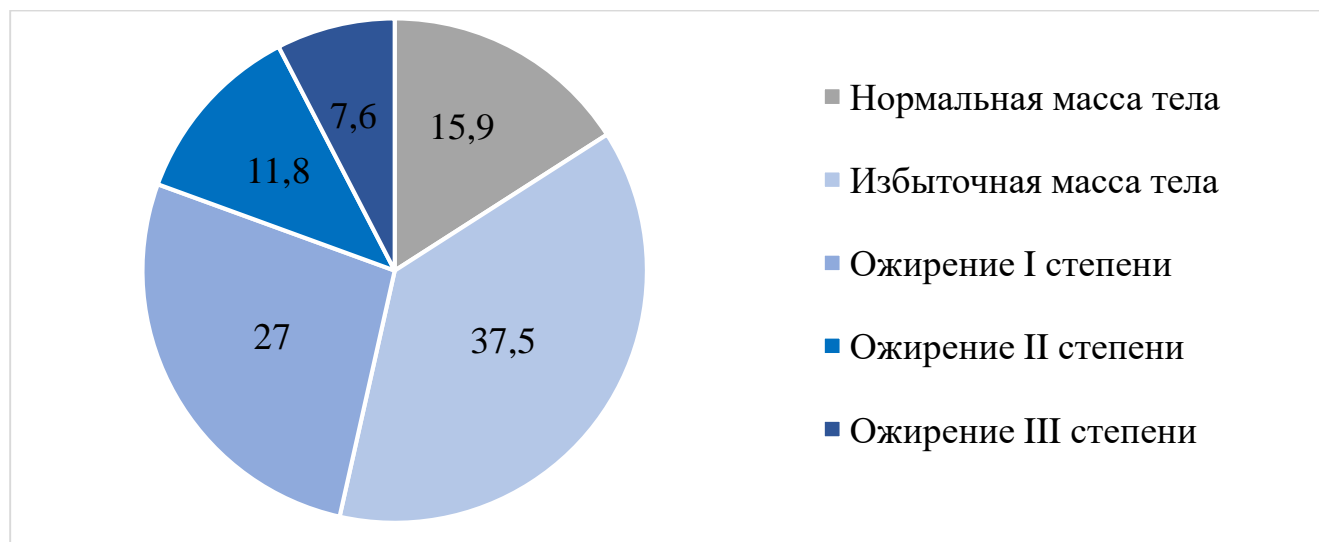


Рисунок 3 – Распределение пациенток в зависимости от ИМТ (n=144), %

Избыточная масса тела и ожирение статистически значимо чаще регистрировались у пациенток с дефицитом/недостаточностью VD по сравнению с адекватно обеспеченными VD пациентками (p=0,048,  $\chi^2=6,094$ , df=2): 87,7% и 70,0% соответственно (рисунок 4).

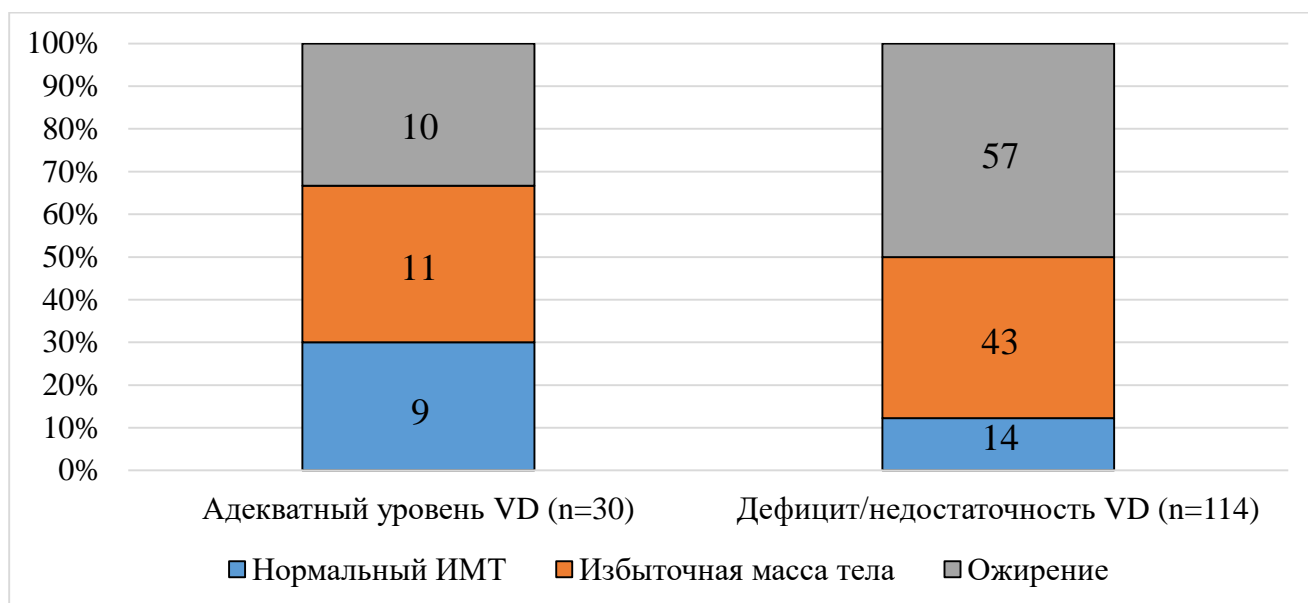


Рисунок 4 – Частота выявления нормальной, избыточной массы тела и ожирения в зависимости от обеспеченности VD, %

Нарушенная гликемия натощак выявлена у 14 женщин (9,7%), нарушенная толерантность к глюкозе - у 9 (6,2%); СД 2-го типа - у 29 (20,1%), среди которых 5 пациенток (3,4%) - с инсулинопотребностью.

У пациенток с дефицитом и недостаточностью VD чаще встречались отдельные компоненты неполного метаболического синдрома: АГ – OR 3,55; 95% CI 1,19-10,51;  $p=0,043$ , АО - OR 3,57; 95% CI 1,39-9,16;  $p=0,015$ , нарушение толерантности к глюкозе, повышение ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП ( $p>0,05$ ) (таблица 6). Среди пациенток с ожирением метаболический синдром встречался в 58,2% случаев, СД 2-го типа - в 32,8% случаев.

Таблица 6 – Частота выявления компонентов метаболического синдрома и СД 2-го типа в зависимости от обеспеченности VD, n (%)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Артериальная гипертензия	23 (76,7)	105 (92,1)	0,043	3,55 [1,19-10,51]

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Абдоминальное ожирение	20 (66,7)	100 (87,7)	0,015	3,57 [1,39-9,16]
НГН	3 (10,0)	11 (9,6)	1,0	0,96 [0,25-3,69]
НТГ	0 (-)	9 (7,9)	NaN	
Сахарный диабет 2-го типа	4 (13,3)	25 (21,9)	0,442	1,82 [0,58-5,72]
Метаболический синдром	13 (43,3)	62 (54,3)	0,099	2,29 [0,94-5,60]
Среди пациенток, не принимавших ингибиторы ГМК-КОА редуктазы:				
	n=14	n=62		
Повышение ХС ЛПНП	8 (57,1)	47 (75,8)	0,191	2,35 [0,70-7,86]
Повышение уровня ТГ	1 (7,1)	14 (22,6)	0,277	3,79 [0,45-31,56]
Снижение ХС ЛПВП	0 (-)	9 (14,5)	NaN	
Дислипидемия	8 (57,1)	49 (79,0)	0,100	2,82 [0,83-9,59]

Примечание – ГМК-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, НГН – нарушение гликемии натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

В таблице 7 приведены основные биохимические показатели в группах. Не принимавшие гиполипидемическую терапию пациентки со сниженным уровнем VD имели статистически значимые нарушения липидного обмена (повышение уровня ТГ, снижение уровня ХС ЛПВП) по сравнению с адекватно обеспеченными VD пациентками. Статистически значимых различий по другим биохимическим параметрам не выявлено ( $p > 0,05$ ).



Таблица 7 – Биохимические показатели сыворотки крови пациенток поздней постменопаузы в зависимости от обеспеченности VD, Me (Q1-Q3)

Показатели	Адекватный уровень VD (n=30)	Дефицит/недостаточность VD (n=114)	P
Белок общий, г/л	74,0 (70,0-77,9)	71,0 (67,0-74,6)	0,287
Билирубин общий, мкмоль/л	9,5 (8,5-13,9)	11,1 (8,9-14,4)	0,449
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8-5,9)	5,5 (4,9-6,4)	0,344
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	24,1 (20,8-30,0)	22,0(19,0-27,0)	0,241
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	21,6 (17,9-26,2)	21,5 (15,8-28,0)	0,957
Креатинин, мкмоль/л	77,0 (68,0-86,0)	76,9 (69,0-84,4)	0,844
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	69,0 (62,0-85,0)	69,0 (61,0-79,0)	0,706
	n=15	n=39	
Кальций общий, ммоль/л	2,37 (2,33-2,47)	2,36 (2,29-2,46)	0,749
Среди пациенток, не принимавших ингибиторы ГМК-КОА редуктазы:			
	n=14	n=62	
Холестерин общий, ммоль/л	5,7 (5,1-6,1)	5,8 (5,1-6,5)	0,629
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,2-3,6)	3,5 (3,0-4,2)	0,233
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,8 (1,4-2,0)	1,5 (1,2-1,8)	0,040
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7-1,0)	1,2 (1,0-1,7)	0,027

Корреляционный анализ установил обратную связь умеренной силы между уровнями 25(OH)D и ТГ ( $R_s=-0,34$ ;  $p=0,006$ ) и положительную слабую связь между

уровнями 25(OH)D и ХС ЛПВП ( $R_s=0,28$ ;  $p=0,028$ ) сыворотки крови у пациенток, не принимавших гиполипидемическую терапию ( $n=76$ ).

Оценка результатов эхокардиографии ( $n=89$ ) установила статистические различия частоты кальцификации клапанных колец сердца ( $p=0,039$ ): 8 (26,4%) и 46 (40,3%) случаев, но не частоты выявления кальцинатов клапанов сердца ( $p=0,804$ ): 11 (36,7%) и 40 (35,0%) случаев у пациенток с адекватным VD статусом и дефицитом/недостаточностью VD соответственно.

Таким образом, среди пациенток позднего периода постменопаузы с дефицитом и недостаточностью VD установлена повышенная частота выявления ожирения и избыточной массы тела. Сниженный уровень VD ассоциирован с более высокими параметрами ОТ, ОБ, массы тела, ИМТ и большими частотами выявления АГ и АО. Установлены прямая корреляционная связь уровней 25(OH)D и ХС ЛПВП, обратная корреляционная связь уровней 25(OH)D и ТГ сыворотки крови. Кроме того, пациентки с дефицитом/недостаточностью VD характеризуются повышенной частотой кальцификации клапанных колец сердца по сравнению с адекватно обеспеченными VD женщинами.

### **3.1.3 Оценка обеспеченности витамином D и скелетно-мышечных нарушений пациенток**

Среди обследованных пациенток остеоартрит установлен у 112 женщин (77,8%). Остеоартрит коленных суставов установлен у 66 пациенток (45,8%), тазобедренных суставов - у 49 (34,0%), остеоартрит суставов кистей имели 46 пациенток (31,9%). Эндопротезирование коленного сустава проведено 2 пациенткам (1,4%). Потребность в 1 трости для передвижения имела у 8 пациенток (5,6%): 4 - по поводу остеоартрита; 2 - из-за неуверенности при ходьбе; 1 - по поводу боли в тазобедренных суставах по причине асептического некроза головок бедренных костей; 1 - после перелома и остеосинтеза левой бедренной кости. Боли в коленных суставах отметили 94 женщины (65,3%), в тазобедренных суставах - 79 женщин (54,9%). Оценка визуально-аналоговой шкалы установила

выраженность суставного болевого синдрома <7 баллов в 56,3% случаев (лёгкая и умеренная боль), ≥7 баллов – в 33,3% случаев (сильная и выраженная боль). 20,8% пациенток отметили редкие, 42,4% - частые, 20,8% - постоянные боли в суставах. Различий в группах по частоте и выраженности суставного синдрома не выявлено ( $p>0,05$ ) (таблица 8).

Таблица 8 – Частота выявления суставного синдрома в зависимости от обеспеченности VD, n (%)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Остеоартрит	21 (70,0)	91 (79,8)	0,322	1,69 [0,68-4,19]
<i>В том числе:</i>				
Коленных суставов	12 (40,0)	54 (47,4)	0,539	1,35 [0,59-3,05]
Тазобедренных суставов	8 (26,7)	41 (36,0)	0,392	1,54 [0,63-3,78]
Мелких суставов кистей	9 (30,0)	37 (32,5)	1,0	1,12 [0,46-2,68]
Боли (коленные суставы)	20 (66,7)	74 (64,9)	1,0	0,92 [0,39-2,16]
Боли (тазобедренные суставы)	18 (60,0)	61 (53,5)	0,544	0,76 [0,33-1,73]
Потребность в трости	1 (3,3)	7 (6,1)	1,0	1,89 [0,22-16,04]

Остеопороз установлен у 54 пациенток (37,5%), среди которых у 41 (75,9%) – осложнённый переломами, а у 13 (24,0%) - неосложнённый. Периферические переломы в анамнезе отмечены в 74 случаях (51,4%). Переломы тел позвонков выявлены в 7 случаях (4,9%), среди которых 1 - травматический. Остеопорозные переломы в анамнезе отметили 68 пациенток (47,2%). Анамнез переломов бедра у родителей установлен в 14 случаях (9,7%). Превышение порога терапевтического вмешательства по результатам оценки 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов и перелома ПОБК FRAX установлено в 33 случаях

(22,9%). Оценка частоты переломов и компонентов, включенных в модель FRAX, представлена в таблице 9. Ни одна пациентка не отметила употребление 3 и более единиц алкоголя в сутки. Отмечается тенденция к увеличению частоты переломов тел позвонков в группе женщин с адекватным статусом VD. Статистических различий частоты случаев переломов и оцениваемых в модели FRAX факторов риска не получено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 9 – Частота выявления осложнений остеопороза и компонентов инструмента FRAX в зависимости от обеспеченности VD, n (%)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Остеопороз	13 (43,3)	41 (36,0)	0,526	0,73 [0,32-1,66]
Переломы в анамнезе	15 (50,0)	68 (59,6)	0,407	1,47 [0,65-3,31]
<i>В том числе:</i>				
Периферические переломы	15 (50,0)	59 (51,8)	1,0	1,07 [0,48-2,39]
Переломы тел позвонков	3 (10,0)	4 (3,5)	0,157	0,32 [0,06-1,55]
Компоненты модели FRAX:				
Остеопорозные переломы	14 (46,7)	54 (47,4)	1,0	1,02 [0,45-2,30]
Перелом бедра у родителей	2 (6,7)	12 (10,5)	0,734	0,50 [0,08-2,92]
Курение	0 (-)	4 (3,5)	NaN	
Приём системных глюкокортикостероидов	1 (3,3)	1 (0,9)	0,374	0,25 [0,01-4,22]
Ревматоидный артрит	2 (6,7)	0 (-)	NaN	
Вторичный остеопороз	6 (20,0)	17 (14,9)	0,575	0,70 [0,25-1,96]
Превышение порога терапевтического вмешательства инструмента FRAX без учёта T-критерия	7 (23,3)	26 (22,8)	1,0	0,97 [0,37-2,51]

Таким образом, пациентки не различались по частоте выявления компонентов инструмента FRAX, остеопороза и его осложнений, а также суставного синдрома в зависимости от обеспеченности VD.

### **3.1.4 Клинико-функциональные особенности и качество жизни у пациенток с адекватной обеспеченностью, недостаточностью и дефицитом витамина D**

Все пациентки находились в периоде поздней постменопаузы (таблица 2). В 14 случаях (9,7%) длительность постменопаузы составила 6-10 лет, в 24 случаях (16,7%) – 11-15 лет, в 64 случаях (44,4%) – 16-20 лет, в 42 случаях (29,2%) – более 20 лет. У 51 пациентки (35,4%) сохранялись приливы жара. Преждевременная менопауза (до 40 лет) установлена у 8 женщин (5,6%), ранняя (40-44 года) - у 15 (10,4%), своевременная (45-55 лет) – у 101 (70,1%), поздняя (старше 55 лет) – у 20 женщин (13,9%). Анамнез применения МГТ имели 70 женщин (48,6%), среди которых в 62 случаях (88,6%) пероральный путь введения, в 8 случаях (11,4%) – кожный/вагинальный. Медиана продолжительности МГТ составила 3 года (1,0-8,0). Естественная менопауза отмечена у 122 женщин (84,7%), среди которых анамнез применения МГТ имели 56 (45,9%). Хирургическая менопауза отмечена у 22 женщин (15,3%), среди которых анамнез применения МГТ имели 14 (63,6%).

В структуре симптомокомплексов ММИ лёгкая степень выраженности менопаузальных расстройств имелась в 101 случае (70,1%), в 43 (29,8%) - средняя. В группах нейровегетативных и обменно-эндокринных расстройств преобладали нарушения лёгкой степени, а среди психоэмоциональных расстройств – средней степени выраженности. Медиана нейровегетативных симптомов составила 13 баллов (9-17), обменно-эндокринных – 6 баллов (5-9), психоэмоциональных – 9 баллов (6-12), суммарного ММИ - 29,5 баллов (22-36). Частота выявления степени выраженности менопаузальных расстройств в обследованной группе представлена на рисунке 5.

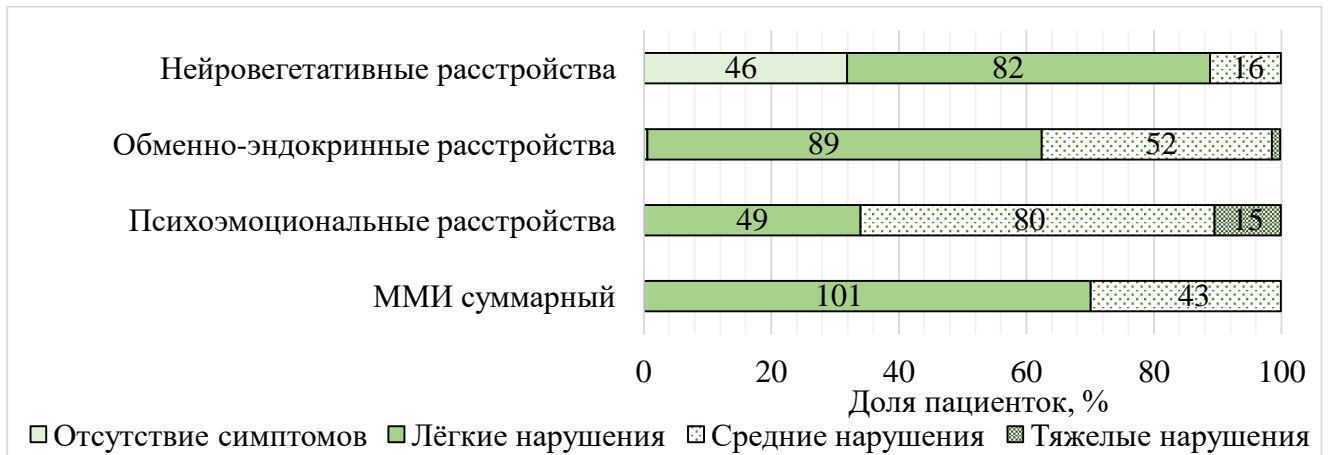


Рисунок 5 – Оценка выраженности симптомокомплексов ММИ в группе (n=144), %

Нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы различной выраженности отметили от 35,4% до 87,5% женщин в позднем постменопаузальном периоде (рисунок 6).



Рисунок 6 – Частота выявления отдельных симптомов ММИ в группе (n=144), %

Пациентки, имеющие дефицит и недостаточность VD, чаще отмечали снижение работоспособности по сравнению с адекватно обеспеченными VD

( $p=0,046$ ): 93 (81,6%) и 19 пациенток (63,3%) соответственно. Анализ выраженности приливов, мышечных болей, нарушений сна, утомляемости, раздражительности, плаксивости и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах ( $p>0,05$ ).

Группы не различались по длительности постменопаузы, выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, показателям тревоги, депрессии и когнитивных функций ( $p>0,05$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Длительность постменопаузы, выраженность симптомокомплексов ММИ, тревоги, депрессии и когнитивных функций в зависимости от обеспеченности VD, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P
Длительность периода постменопаузы, лет	17,5 (14,0-20,0)	18,0 (16,0-21,0)	0,137
ММИ суммарный, баллы	30,0 (20,0-35,0)	29,0 (23,0-37,0)	0,378
<i>В том числе:</i>			
Нейровегетативные расстройства	12,0 (10,0-17,0)	13,0 (9,0-17,0)	0,650
Обменно-эндокринные расстройства	6,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-9,0)	0,569
Психоэмоциональные расстройства	8,0 (5,0-11,0)	10,0 (6,0-12,0)	0,250
MMSE, баллы	28,0 (27,0-29,0)	27,5 (26,0-29,0)	0,137
Выраженность тревоги, баллы	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-9,0)	0,490
Выраженность депрессии, баллы	6,5 (3,0-9,0)	6,0 (4,0-8,0)	0,817

Субанализ выявил статистические различия в подгруппах по показателям когнитивных способностей MMSE ( $p=0,031$ ): 28 (27-29) и 27 баллов (25-28) у пациенток с адекватным уровнем (n=30) и дефицитом VD (n=67) соответственно.

Установлена статистически значимо большая частота выявления субклинически выраженных симптомов тревоги среди пациенток со сниженным уровнем VD (рисунок 7). Выраженность симптомов депрессии в группах статистически не различалась ( $p>0,05$ ).

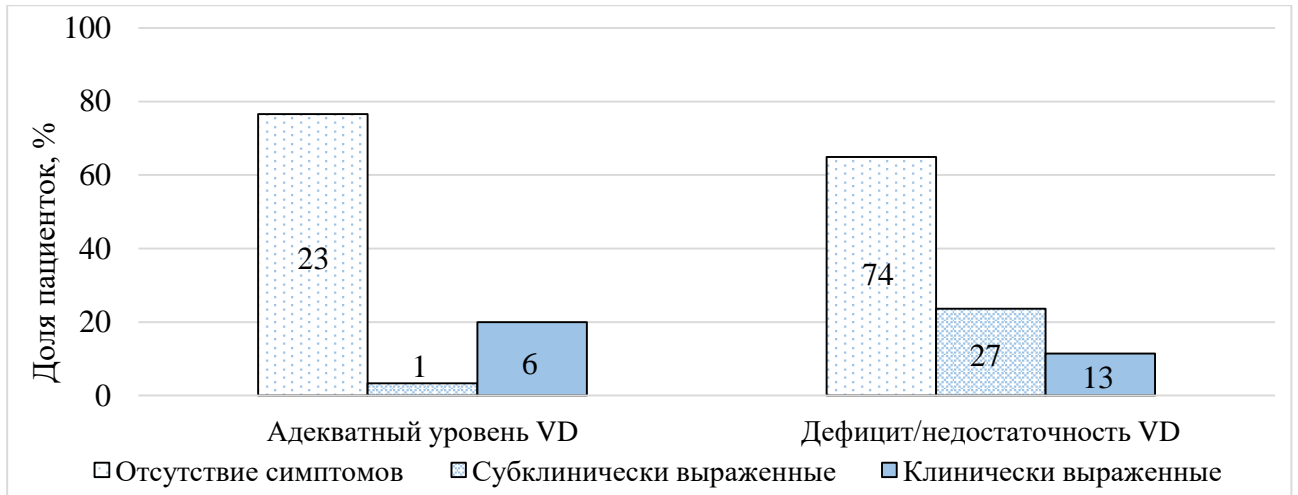


Рисунок 7 – Оценка выраженности симптомов тревоги с помощью шкалы HADS в зависимости от обеспеченности VD, % ( $p=0,033$ ,  $\chi^2=6,876$ ;  $df=2$ )

Группы не различались по физическому и психологическому компонентам качества жизни ( $p>0,05$ ) (рисунок 8).

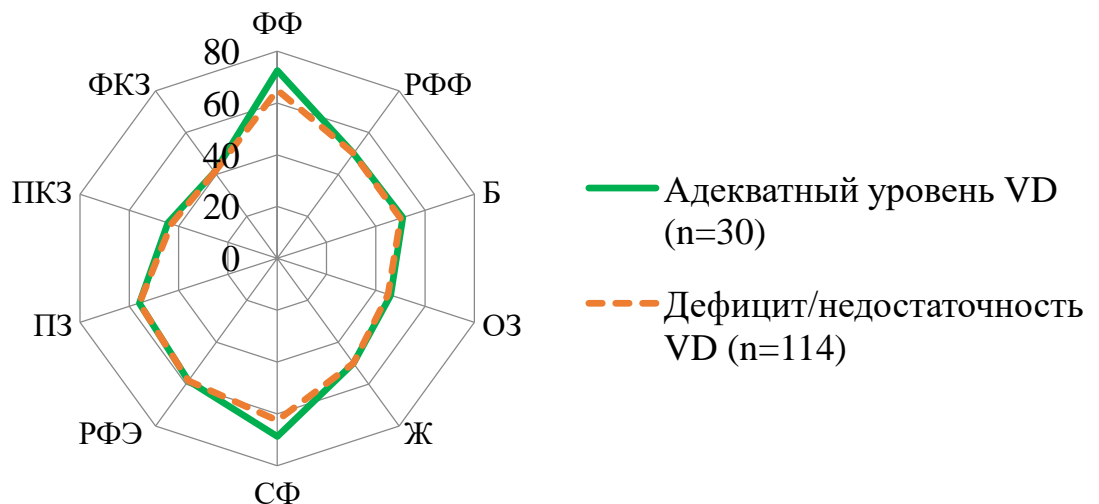


Рисунок 8 – Параметры качества жизни SF-36v2 в зависимости от обеспеченности VD, Me

Группа женщин с дефицитом и недостаточностью VD имела сниженные результаты СИ доминирующей кисти, теста шестиминутной ходьбы и более



высокие результаты теста «вставание со стула» по сравнению с группой пациенток с адекватным VD статусом, но статистических различий установлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Анализ физического функционирования в зависимости от обеспеченности VD, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30)	Дефицит/недостаточность VD (n=114)	P
СИ доминирующей кисти, %	32,0 (25,3-40,7)	30,3 (24,0-34,7)	0,138
СИ недоминирующей кисти, %	26,4 (19,2-34,3)	26,3 (19,7-32,7)	0,495
Тест «Вставание со стула», с	11,2 (9,1-13,4)	11,4 (10,2-14,1)	0,370
Тест шестиминутной ходьбы, м	500,0 (460,0-556,0)	487,0 (440,0-537,5)	0,442

Группа женщин со сниженным уровнем VD хуже справлялась с выполнением теста «тандем» при опоре на правую ( $p=0,036$ ;  $\chi^2=6,680$ ;  $df=2$ ) и левую нижние конечности ( $p=0,040$ ;  $\chi^2=6,452$ ;  $df=2$ ) (рисунок 9).

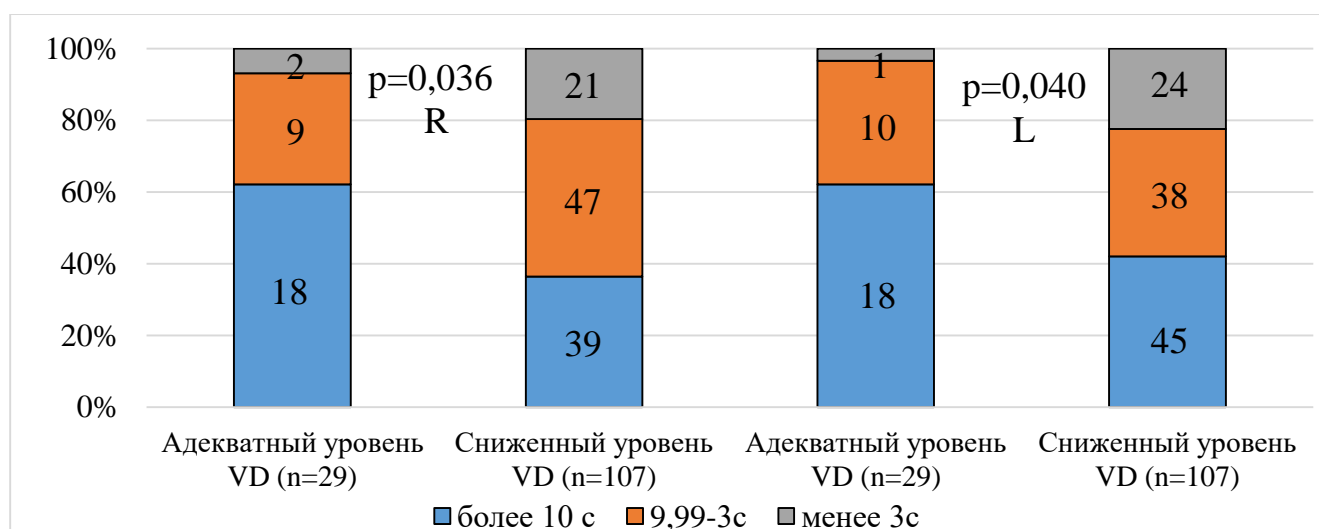


Рисунок 9 – Результаты проведения теста «тандем» в зависимости от обеспеченности VD при опоре на правую (R) и левую (L) нижние конечности (n=136), %

Таким образом, одномоментная оценка клинико-функциональных особенностей пациенток позднего периода постменопаузы установила ряд ассоциаций с уровнем VD сыворотки крови. Так, пациентки с дефицитом и недостаточностью VD чаще отмечают снижение работоспособности в рамках оценки психоэмоциональных нарушений ММИ и характеризуются более высокой частотой выявления субклинически выраженных симптомов тревоги, а также снижением способности удерживать равновесие в покое в тесте «тандем», оценивающим мышечную силу нижнего сегмента тела. У пациенток с уровнем 25(OH)D сыворотки менее 20 нг/мл установлены более низкие показатели когнитивных функций, чем при уровне  $\geq 30$  нг/мл. Определена доля пациенток с сохраняющимися в позднем постменопаузальном периоде нейровегетативными расстройствами: лёгкие нарушения определены в 56,9%, средние – в 11,1% случаев.

### **3.2 Одномоментная оценка полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR*, структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных и лабораторных особенностей пациенток**

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма *rs1544410* (G>A, BSMI) гена *VDR* выполнен у 100 женщин. Общая характеристика пациенток представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Общая характеристика клинико-anamнестических данных пациенток (n=100) в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования полиморфного варианта *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR*

Характеристики	AA/AG генотипы (n=60)	GG-генотип (n=40)	P
Возраст, лет	67,0 (65,0-70,0)	67,5 (64,5-69,5)	0,617
Длительность периода постменопаузы, лет	18,5 (16,0-22,0)	18,0 (15,0-20,0)	0,201

Характеристики	AA/AG генотипы (n=60)	GG-генотип (n=40)	P
Рост, см	156,0 (154,0-160,0)	156,7 (153,0-159,5)	0,685
Масса тела, кг	70,1 (65,0-83,1)	73,9 (63,6-80,3)	0,841
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,9 (26,3-32,4)	29,8 (26,0-32,6)	0,941
Окружность талии, см	91,0 (85,0-102,5)	91,0 (84,7-100,5)	0,941
Окружность бёдер, см	106,0 (101,0-113,5)	105,0 (99,5-113,0)	0,816

Генотип GG полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BSMI) гена *VDR* определён у 40 (40%), AG – у 47 (47%), AA - у 13 (13%) пациенток. Доля аллеля G составила 63,5%, а минорного аллеля A - 36,5%. Распределение исследуемых генотипов соответствовало закону Hardy-Weinberg как во всей группе, так и в подгруппах женщин с различной длительностью периода постменопаузы (таблица 13).

Таблица 13 – Соответствие закону Hardy-Weinberg частоты выявления генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* у обследованных пациенток с различной длительностью постменопаузы, n (%)

Генотипы полиморфизма <i>rs1544410</i> гена <i>VDR</i>	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Обследованная группа пациенток в поздней постменопаузе (n=100)						
GG	40	40,0	40,32	40,32	0,019	0,990
AG	47	47,0	46,36	46,36		
AA	13	13,0	13,32	13,32		

Генотипы полиморфизма <i>rs1544410</i> гена <i>VDR</i>	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Пациентки с длительностью периода постменопаузы от 6 до 15 лет (n=27)						
GG	13	48,1	11,34	42,0	1,956	0,376
AG	9	33,3	12,31	45,5		
AA	5	18,5	3,34	12,3		
Пациентки с длительностью периода постменопаузы от 16 до 20 лет (n=46)						
GG	20	43,4	20,89	45,4	0,357	0,836
AG	22	47,8	20,22	43,9		
AA	4	8,6	4,89	10,6		
Пациентки с длительностью периода постменопаузы более 20 лет (n=27)						
GG	7	25,9	8,33	30,8	1,08	0,582
AG	16	59,2	13,33	49,3		
AA	4	14,8	5,33	19,7		

Динамика частот аллелей А и G полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* представлена на рисунке 10. Отмечается незначительное, статистически незначимое снижение частоты регистрации носительниц аллеля G после 20 лет периода постменопаузы по сравнению с длительностью периода постменопаузы от 16 до 20 лет ( $p=0,334$ ).

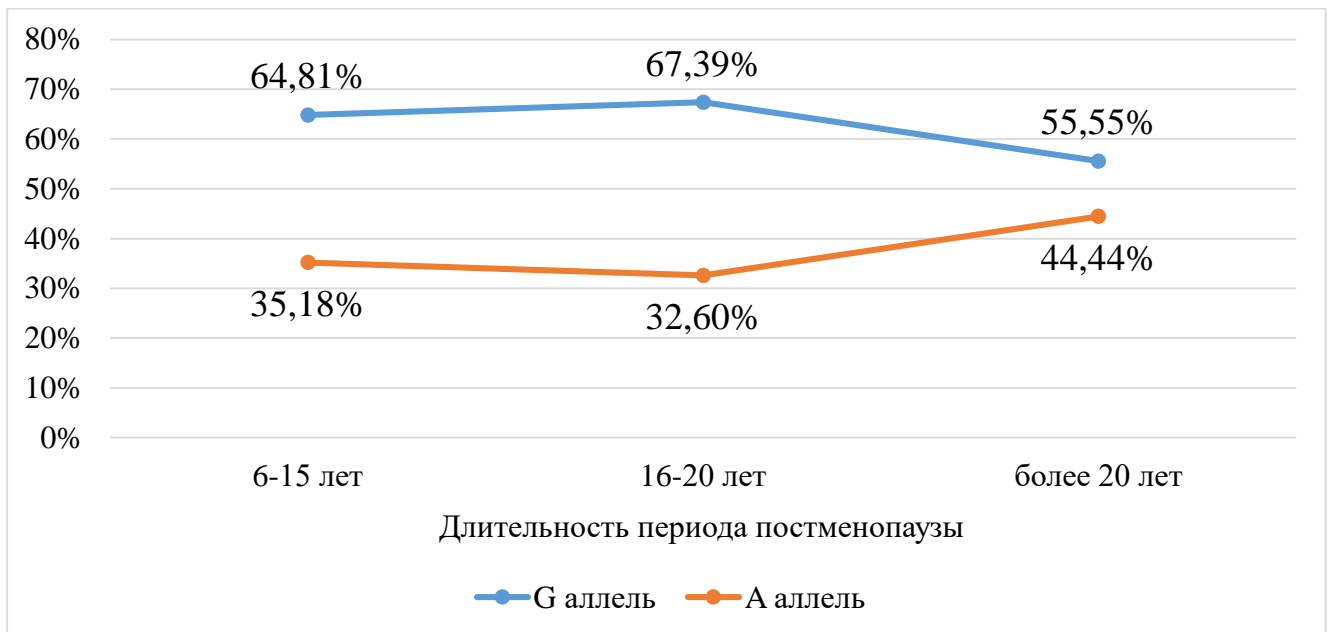


Рисунок 10 – Динамика частоты выявления носительниц аллелей G и A полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* в зависимости от длительности постменопаузы

AG генотип полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* чаще встречается среди адекватно обеспеченных VD сыворотки пациенток по сравнению с имеющими дефицит VD (OR=3,41; 95% CI: 1,08-10,75;  $p=0,049$ ) и по сравнению со всеми остальными пациентками (со сниженным уровнем VD) (OR=2,68; 95% CI: 0,91-7,85;  $p=0,074$ ). Статистических различий по удельному весу пациенток, имеющих аллели A и G полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*, не выявлено ( $p>0,05$ ). Частота выявления генотипов в зависимости от обеспеченности VD сыворотки крови обследованных пациенток представлена в таблице 14. Медианы концентрации VD сыворотки составили 20,0 нг/мл (15,1-24,8), 22,3 нг/мл (17,5-31,7) и 16,2 нг/мл (13,9-21,5) у женщин с генотипами GG, AG и AA соответственно. Установлены статистические различия для носительниц генотипов AG и AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* в отношении уровня VD сыворотки ( $p=0,037$ ).

Таблица 14 - Частота выявления генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* у пациенток (n=100) с адекватным уровнем, недостаточностью и дефицитом VD сыворотки крови, n (%)

Генотипы и аллели полиморфизма <i>rs1544410</i> гена <i>VDR</i>	Адекватный уровень VD		Недостаточность VD		Дефицит VD		$\chi^2$	P
	n	%	n	%	n	%		
GG	5	27,7	15	41,6	20	43,4	6,269	0,180
AG	12	66,6	18	50,0	17	36,9		
AA	1	5,5	3	8,3	9	19,5		
G	22	61,1	48	66,6	57	61,9	0,495	0,781
A	14	38,8	24	33,3	35	38,0		

Проведен сравнительный анализ коморбидности и клинико-функциональных параметров в 2 группах: носительниц AA/AG-генотипов (n=60) и GG-генотипа (n=40). Группы не различались по частоте выявления коморбидной патологии (таблица 15). Медиана индекса коморбидности Charlson в группе генотипа GG статистически значимо ниже, чем в группе AA/AG-генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*: 3 (2,0-4,0) и 4 балла (3,0-5,0) соответственно (p=0,032).

Таблица 15 – Структура коморбидной патологии в популяции пациенток поздней постменопаузы (n=100) с генотипами AA/AG и GG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*, n (%)

Нозология	Генотипы AA/AG (n=60) абс. (%)	Генотип GG (n=40) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Артериальная гипертензия	53 (88,3)	35 (87,5)	1,0	0,92 [0,27-3,14]

Нозология	Генотипы AA/AG (n=60) абс. (%)	Генотип GG (n=40) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Ишемическая болезнь сердца	12 (20,0)	8 (20,0)	1,0	1,0 [0,36-2,71]
Инфаркт миокарда	2 (3,3)	1 (2,5)	1,0	0,74 [0,06-8,48]
Сердечная недостаточность	32 (53,3)	18 (45,0)	0,424	0,71 [0,32-1,59]
Заболевание периферических артерий	8 (13,3)	6 (15,0)	1,0	1,14 [0,36-3,59]
Цереброваскулярная болезнь (анамнез ТИА и/или ОНМК)	4 (6,7)	2 (5,0)	1,0	0,73 [0,12-4,22]
СД 2-го типа	13 (21,7)	6 (15,0)	0,447	0,63 [0,22-1,84]
Лёгкая деменция	9 (15,0)	5 (12,5)	0,777	0,81 [0,25-2,62]
Бронхиальная астма	7 (11,7)	3 (7,5)	0,735	0,61 [0,14-2,53]
Язвенная болезнь	10 (16,7)	4 (10,0)	0,394	0,55 [0,16-1,93]
Остеопороз	20 (33,3)	13 (32,5)	1,0	0,96 [0,41-2,25]
Переломы в анамнезе	35 (58,3)	26 (65,0)	0,536	1,32 [0,58-3,03]
<i>В том числе:</i>				
Остеопорозные переломы	30 (50,0)	21 (52,5)	0,840	1,10 [0,49-2,46]
Периферические переломы	35 (58,3)	24 (60,0)	1,0	1,07 [0,47-2,42]
Переломы позвоночника	0 (-)	4 (10,0)	NaN	

Нозология	Генотипы AA/AG (n=60) абс. (%)	Генотип GG (n=40) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Остеоартрит <i>В том числе:</i>	52 (86,7)	35 (87,5)	1,0	1,07 [0,32-3,56]
Коленных суставов	31 (51,7)	20 (50,0)	1,0	0,93 [0,42-2,08]
Тазобедренных суставов	23 (38,3)	13 (32,5)	0,671	0,77 [0,33-1,79]
Мелких суставов кистей	26 (43,3)	11 (27,5)	0,139	0,49 [0,21-1,17]
Злокачественные опухоли в анамнезе	9 (15,0)	2 (5,0)	0,191	0,29 [0,06-1,46]

Группы статистически значимо различались по выраженности менопаузальных расстройств, но не различались по выраженности тревоги и депрессии, когнитивным функциям и физическому функционированию (таблица 16).

Таблица 16 – Выраженность симптомокомплексов ММИ, тревоги, депрессии и когнитивных функций у пациенток поздней постменопаузы с генотипами AA/AG и GG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Генотипы AA/AG (n=60)	Генотип GG (n=40)	P
ММИ суммарный, баллы <i>В том числе:</i>	30,5 (23,0-36,0)	25,5 (19,5-33,0)	0,027
Нейровегетативные расстройства	13,5 (9,0-16,0)	11,5 (8,5-16,5)	0,418
Обменно-эндокринные расстройства	7,0 (5,0-9,0)	5,5 (4,0-7,5)	0,011
Психозмоциональные расстройства	10,0 (8,0-12,0)	7,5 (5,5-10,5)	0,043
Выраженность тревоги, баллы	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,556



Характеристики	Генотипы AA/AG (n=60)	Генотип GG (n=40)	P
Выраженность депрессии, баллы	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,072
MMSE, баллы	28,0 (27,0-29,0)	28,0 (27,0-29,0)	0,849
СИ доминирующей кисти, %	30,4 (24,2-35,9)	31,7 (28,6-35,8)	0,416
СИ недоминирующей кисти, %	26,0 (19,2-33,4)	28,3 (22,3-34,2)	0,358
Тест шестиминутной ходьбы, м	480,0 (425,0-540,0)	510,0 (474,0-540,0)	0,093
Тест «Вставание со стула», с	11,3 (10,0-13,0)	11,8 (10,0-14,6)	0,289

Выраженность обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств значительно ниже в группе пациенток, имеющих генотип GG, по сравнению с пациентками, имеющими генотипы AA/AG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* ( $p < 0,05$ ). Группы не различались по частоте приливов жара, суставных и мышечных болей, нарушений сна, наличию утомляемости, раздражительности, плаксивости, нарушений памяти ( $p > 0,05$ ). Наличие рассеянности значительно чаще отмечали носительницы генотипов AA/AG сравнению с носительницами генотипа GG ( $p = 0,015$ ): 51 (85,0%) и 25 случаев (62,5%) соответственно.

Анализ показателей качества жизни SF-36v2 в группах представлен на рисунке 11. Статистически значимые различия выявлены по шкале физической боли ( $p = 0,014$ ): 50 баллов (41,0-62,0) и 56,5 баллов (41,0-72,5) в группах AA/AG и GG-генотипов соответственно. По остальным шкалам статистических различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

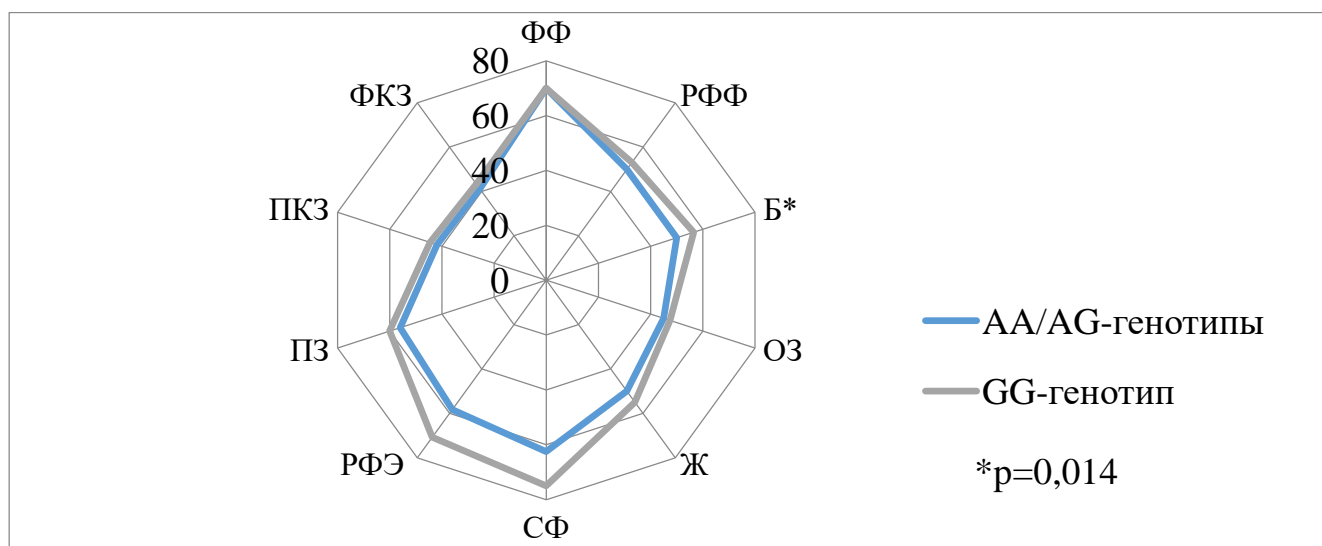


Рисунок 11 – Параметры качества жизни SF-36v2 в группах, Ме

Таким образом, одномоментная оценка распределения генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* среди пациенток позднего периода постменопаузы установила соответствие соотношения частот регистрации исследуемых генотипов закону Hardy-Weinberg независимо от длительности менопаузы. Среди адекватно обеспеченных VD сыворотки женщин отмечается повышенная частота регистрации AG генотипа полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* по сравнению с имеющими его дефицит. Для обладательниц генотипа AA характерны сниженные концентрации 25(OH)D сыворотки по сравнению с имеющими генотип AG исследуемого полиморфизма. Пациентки с генотипом GG характеризуются более низкими показателями индекса Charlson, обменно-эндокринных, психоэмоциональных менопаузальных расстройств, повышенными показателями качества жизни по шкале физической боли, а также реже отмечают рассеянность по сравнению с носительницами генотипов AA/AG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*.

## ГЛАВА 4 ВЛИЯНИЕ АНАМНЕЗА ПРИЁМА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ДОЗ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК

### 4.1 Одновременная оценка влияния анамнеза применения профилактических доз колекальциферола на клинико-функциональные, лабораторные особенности и коморбидность пациенток

Для оценки влияния анамнеза предшествующего приёма колекальциферола на клинико-функциональные особенности, коморбидную патологию и качество жизни из общей выборки отобрано 142 женщины (исключены 2 пациентки, принимавшие активные метаболиты VD). Проведено сравнение групп женщин, имеющих анамнез предшествующего применения колекальциферола в суточной дозе от 400 до 2000 МЕ (профилактические дозы) в монотерапии или в комбинированном виде с кальцием на протяжении не менее 6 месяцев (n=33), с не принимавшими колекальциферол или принимавшими его нерегулярно (n=109). В группе принимавших колекальциферол установлена статистически значимо более высокая сывороточная концентрация 25(OH)D по сравнению с не принимавшими: 33,5 нг/мл (24,7-38,6) и 18,7 нг/мл (14,1-23,8) соответственно ( $p < 0,0001$ ). Среди принимавших колекальциферол пациенток адекватный уровень VD установлен лишь в 54,5% случаев (рисунок 12).

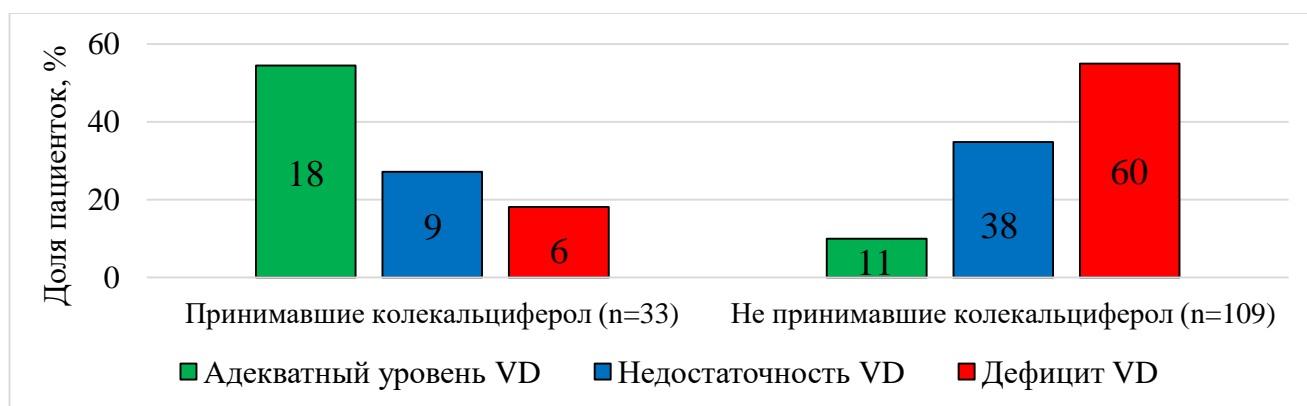


Рисунок 12 – Частота выявления адекватной обеспеченности, недостаточности и дефицита VD сыворотки в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, % ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 32,35$ ;  $df = 2$ )

Частота выявления уровня 25(ОН)D сыворотки  $\geq 30$  нг/мл возрастала от не принимавших колекальциферол к принимавшим менее 1000 МЕ и ещё более - к принимавшим более 1000 МЕ колекальциферола в сутки (рисунок 13).

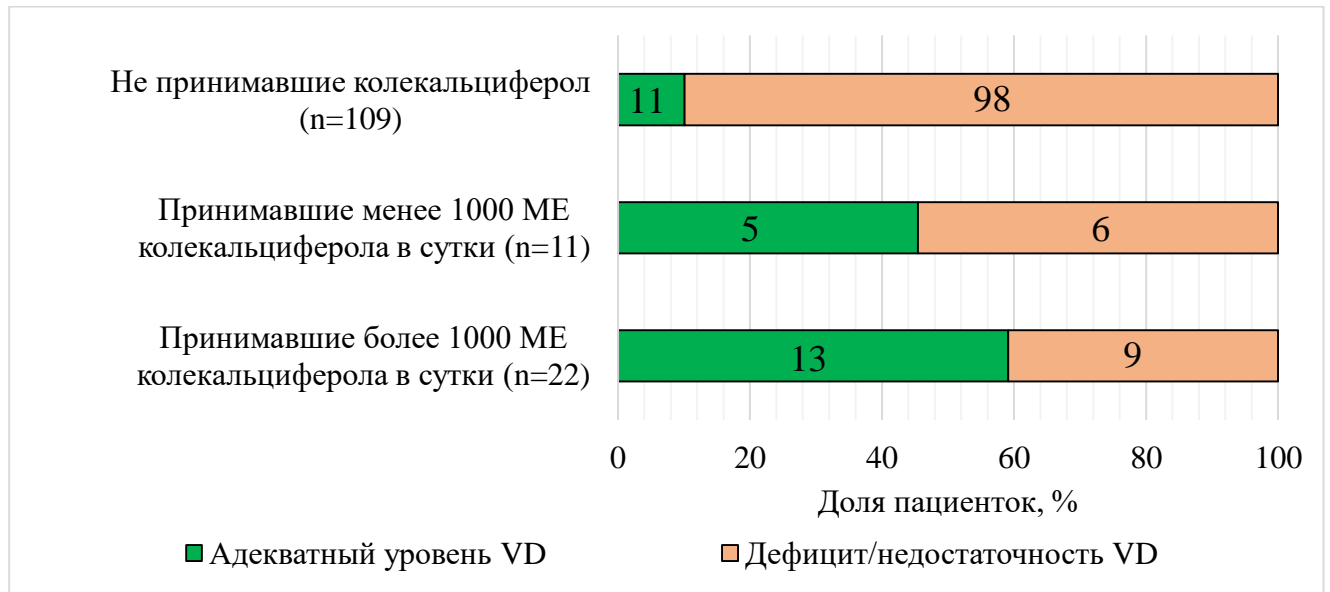


Рисунок 13 – Оценка обеспеченности VD пациенток в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, % ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 31,64$ ;  $df = 2$ )

Среди женщин, не принимавших профилактические дозы колекальциферола, установлены статистические различия в зависимости от сезона забора крови в отношении концентрации 25(ОН)D сыворотки крови (таблица 17).

Таблица 17 – Концентрация VD сыворотки крови в зависимости от сезона забора крови среди не принимавших профилактические дозы колекальциферола женщин (n=109), Ме (Q1-Q3)

Характеристики	Сезон забора крови			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	январь – апрель (1) (n=47)	май – август (2) (n=21)	сентябрь – декабрь (3) (n=41)			
Уровень 25 (ОН)D сыворотки, нг/мл	17,5 (12,6-22,0)	22,3 (17,2-26,3)	17,4 (14,3-23,8)	0,013	0,258	0,092

Осуществление забора крови в период с мая по август, т.е. в период максимальной инсоляции, установило статистически значимо повышенные значения концентрации VD сыворотки крови у женщин по сравнению с забором крови в период с января по апрель ( $p=0,013$ ).

Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола представлена в таблице 18. Пациентки не различались по возрасту, показателям антропометрии и результатам тестов физического функционирования ( $p>0,05$ ).

Таблица 18 – Параметры антропометрии и физического функционирования в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз (400-2000 МЕ) колекальциферола ( $n=142$ ), Ме (Q1-Q3)

Характеристики	Принимавшие колекальциферол ( $n=33$ )	Не принимавшие колекальциферол ( $n=109$ )	P
Возраст, лет	67,0 (63,0-70,0)	68,0 (65,0-70,0)	0,443
Рост, см	157,0 (154,0-161,0)	156,0 (153,0-160,0)	0,439
Масса тела, кг	73,1 (62,4-80,0)	73,0 (63,7-83,0)	0,759
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (26,0-31,5)	29,7 (26,3-33,6)	0,403
ОТ, см	91,0 (84,0-102,0)	92,0 (85,0-104,0)	0,586
ОБ, см	105,0 (99,0-113,0)	106,0 (101,0-114,0)	0,471
СИ доминирующей кисти, %	31,1 (25,2-37,7)	30,3 (24,3-35,7)	0,667
СИ недоминирующей кисти, %	25,0 (18,4-28,9)	26,4 (19,7-33,5)	0,495
Тест шестиминутной ходьбы, м	472,0 (440,0-556,0)	491,5 (440,0-537,5)	0,792
Тест «Вставание со стула», с	11,3 (9,3-13,5)	11,4 (10,0-14,4)	0,684

Субанализ подгрупп, стратифицированных в зависимости от ИМТ и анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, представлен в таблице 19. Среди не принимавших колекальциферол женщин дефицит/недостаточность уровня VD встречались чаще независимо от ИМТ.

Таблица 19 – Субанализ обеспеченности 25(ОН)D сыворотки крови пациенток (n=142) в зависимости от ИМТ и анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, n (%)

ИМТ	Концентрация 25(ОН)D	Принимавшие колекальциферол (n=33), абс. (%)	Не принимавшие колекальциферол (n=109), абс. (%)	P
Нормальный ИМТ (n=21)	Адекватный уровень VD	4 (80,0%)	4 (25%)	0,047
	Дефицит/недостаточность VD	1 (20,0%)	12 (75,0%)	
Избыточная масса тела (n=54)	Адекватный уровень VD	7 (53,8%)	4 (9,8%)	0,001
	Дефицит/недостаточность VD	6 (46,2%)	37 (90,2%)	
Ожирение (n=67)	Адекватный уровень VD	7 (46,7%)	3 (5,8%)	0,0006
	Дефицит/недостаточность VD	8 (53,3%)	49 (94,2%)	

Группы не различались по индексу коморбидности Charlson ( $p=0,575$ ): медиана индекса коморбидности Charlson в группе принимавших колекальциферол составила 3 балла (3-4), в группе не принимавших – 4 балла (3-5). Не установлено различий в частоте выявления метаболического синдрома и его компонентов: АГ, АО и нарушений углеводного обмена ( $p>0,05$ ). Оценка параметров липидного обмена пациенток, не принимавших гиполипидемическую терапию (n=74), установила более высокий показатель уровня ХС ЛПВП ( $p=0,013$ ): 1,83 ммоль/л (1,47-1,97) против 1,50 ммоль/л (1,21-1,81), более низкий уровень ТГ ( $p=0,054$ ): 0,94 ммоль/л (0,78-1,08) против 1,29 (1,0-1,76) в группе принимавших колекальциферол

(n=15) по сравнению с не принимавшими (n=59). Анализ биохимических показателей в группах установил статистически значимо более высокие значения АСТ в группе принимавших колекальциферол по сравнению с группой не принимавших (p=0,032): 26,0 (20,6-32,0) Ед/л и 22,0 (18,9-27,3) Ед/л соответственно. Различий по другим биохимическим показателям, уровню ХС ЛПНП и общего холестерина не установлено (p>0,05). Частота выявления клинического гипотиреоза значимо выше среди принимавших по сравнению с не принимавшими колекальциферол пациентками (p=0,018): 11 пациенток (33,3%) и 15 (13,8%) соответственно. В группе принимавших колекальциферол пациенток статистически реже регистрировалась ИБС (p=0,040): 2 случая (6,1%) против 25 (22,9%) в группе не принимавших. Медиана интенсивности боли в сердце при ходьбе по данным ВАШ составила 0 (0-1,0) и 1 балл (0-3,0) в группе принимавших и не принимавших колекальциферол соответственно (p=0,019). Интенсивность боли в сердце в покое, боли в суставах, в спине и голове в группах не различалась (p>0,05).

Анализ частоты выявления заболеваний скелетно-мышечной системы показал, что в группе принимавших профилактические дозы колекальциферола пациенток чаще встречались остеоартрит мелких суставов кистей, остеопороз и его осложнения в виде компрессионных переломов тел позвонков (таблица 20).

Таблица 20 – Частота выявления остеоартрита, факторов риска остеопороза и его осложнений, n (%)

Характеристики	Принимавшие колекальциферол (n=33) абс. (%)	Не принимавшие колекальциферол (n=109) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Остеопороз	19 (57,6%)	33 (30,3%)	0,006	0,32 [0,14-0,71]
Переломы в анамнезе <i>В том числе:</i>	24 (72,8%)	57 (52,3%)	0,045	0,41 [0,17-0,96]

Характеристики	Принимавшие колекальциферол (n=33) абс. (%)	Не принимавшие колекальциферол (n=109) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Остеопорозные переломы	20 (60,6%)	46 (42,2%)	0,074	0,47 [0,21-1,05]
Периферические переломы	22 (66,7%)	57 (52,3%)	0,165	0,54 [0,24-1,23]
Переломы тел позвонков	5 (15,2%)	1 (0,92%)	0,002	0,05 [0,01-0,46]
Остеоартрит	28 (84,8%)	82 (75,2%)	0,342	0,54 [0,19-1,54]
<i>В том числе:</i>				
Коленных суставов	17 (51,5%)	48 (44,0%)	0,550	0,74 [0,33-1,61]
Тазобедренных суставов	12 (36,4%)	35 (32,1%)	0,676	0,82 [0,36-1,87]
Мелких суставов кистей	17 (51,5%)	27 (24,8%)	0,010	0,31 [0,13-0,69]

Группы не различались по выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, суммарному ММИ, выраженности тревоги и депрессии, когнитивным функциям и качеству жизни ( $p>0,05$ ). Анализ частоты приливов жара, мышечных болей, нарушений сна, наличия утомляемости, раздражительности, плаксивости, снижения работоспособности и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах ( $p>0,05$ ).

По результатам второй части проведённого одномоментного анализа, направленного на анализ предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола в течение 6 месяцев установлен зависимый от дозы и независимый от ИМТ более высокий уровень обеспеченности VD среди получавших колекальциферол пациенток. Тем не менее, сывороточный уровень 25(OH)D более 30 нг/мл установлен лишь в половине (54,5%) случаев у принимавших колекальциферол. Пациентки, ежедневно принимавшие 1000-2000 МЕ колекальциферола в течение 6 месяцев, чаще демонстрировали адекватный уровень VD сыворотки крови. Анализ концентрации 25(OH)D сыворотки крови,



выполненный в период с мая по август, демонстрирует более высокие показатели обеспеченности по сравнению с периодом с января по апрель. Принимавшие профилактические дозы колекальциферола пациентки чаще страдали гипотиреозом, остеоартритом мелких суставов кистей, остеопорозом и имели в анамнезе травматические и остеопорозные переломы любой локализации, в том числе компрессионные переломы тел позвонков. Кроме того, у них наблюдаются меньшая частота выявления ИБС, а также снижение параметров интенсивности боли в сердце при ходьбе и некоторые особенности биохимических показателей: более высокий сывороточный уровень АСТ и более высокий сывороточный уровень ХС ЛПВП среди не принимавших гиполипидемическую терапию лиц.

#### **4.2 Математическая модель расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D у пациенток позднего периода постменопаузы**

Целесообразность создания математической модели продиктована высокой частотой выявления дефицита и недостаточности VD среди пациенток позднего периода постменопаузы и отсутствием показаний к обязательному скринингу уровня 25(ОН)D у пациенток, не имеющих факторы риска тяжелого D-дефицита [18]. Для создания формулы расчета риска формирования дефицита/недостаточности VD применялся метод бинарной логистической регрессии. Вероятность заболевания рассчитывали по формуле 4:

$$P=1/(1+e^{-z}) \quad (4)$$

где P – оценка значения истинной вероятности того, что пациентка с индивидуальным набором значений независимых переменных имеет заболевание, P имеет в основе биномиальное распределение;  
e – основание натуральных логарифмов 2,71...;  
Z – стандартное уравнение регрессии.

Зависимой переменной явился лабораторно установленный уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл. Адекватный уровень VD обозначался как «0», наличие недостаточности и дефицита VD соответствовало значению «1». В качестве независимых переменных выступили изученные клиничко-анамнестические данные

(ИМТ, возраст, анамнез переломов и применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола). Наличие любых переломов в анамнезе обозначалось значением «1», а отсутствие – «0». Имеющийся анамнез приёма колекальциферола обозначался значением «1», отсутствие – «0». Пошаговое включение и исключение предикторов позволило отобрать 4 независимых переменных, наиболее эффективно отражающих вероятность дефицита и недостаточности VD у женщин в поздней постменопаузе (таблица 21).

Таблица 21 – Параметры, включенные в уравнение бинарной логистической регрессии для расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D

Переменная	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	P	95% CI
Возраст, лет	0,121	0,062	3,85	0,050	1,0-1,27
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,138	0,053	6,731	0,009	1,03-1,27
Анамнез приёма VD	-0,3063	0,633	23,387	<0,0001	0,01-0,16
Анамнез переломов	1,571	0,630	6,224	0,013	1,40-16,51
Константа	-10,425	4,324	5,814	0,016	-

На основании полученных данных была составлена формула (6) для расчета значения Z:

$$Z = 0,121 \times X_1 + 0,138 \times X_2 - 0,3063 \times X_3 + 1,571 \times X_4 - 10,425 \quad (6)$$

где  $X_1$  – возраст, лет;  
 $X_2$  – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>;  
 $X_3$  – анамнез приёма профилактических доз колекальциферола (0 – нет; 1 – да);  
 $X_4$  – анамнез переломов (0 – нет; 1 – да).

Установленное значение P больше 50,0% позволяет предположить дефицит/недостаточность VD, менее 50,0% – нет.

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 94,7% и 51,7% соответственно, прогностическая точность метода – 86,4%, общая надёжность модели - 85,9% (рисунок 14).

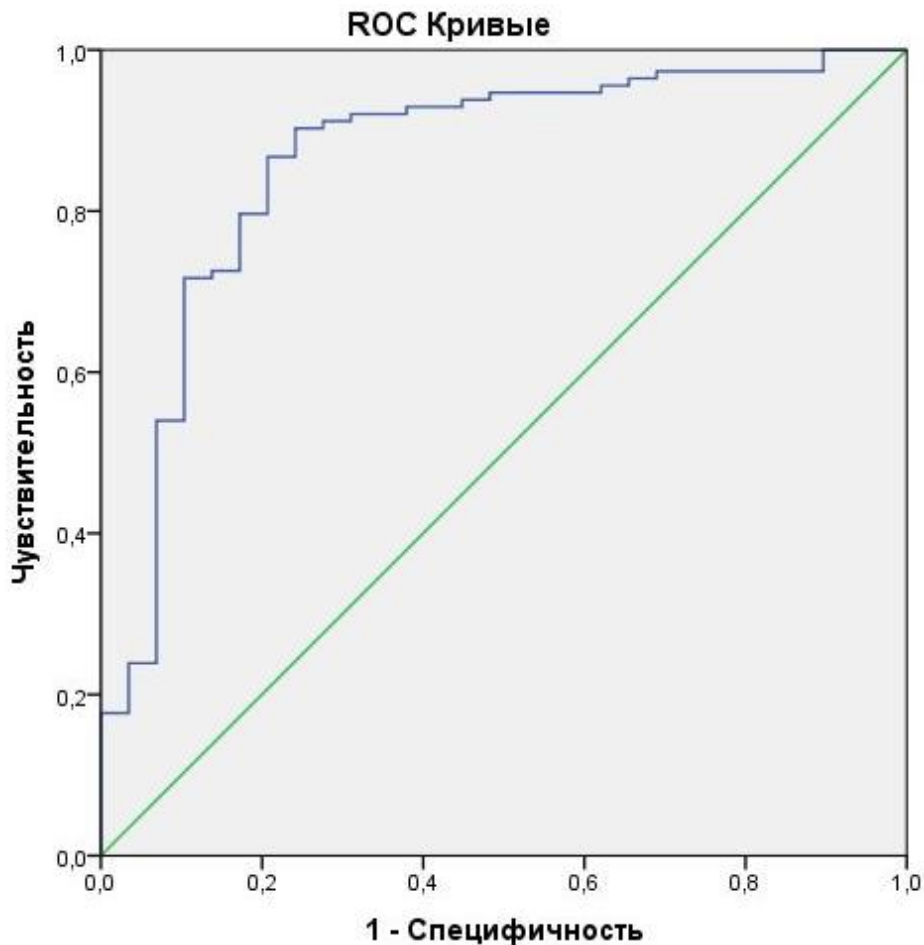


Рисунок 14 – ROC-кривая для математической модели расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D у пациенток позднего периода постменопаузы (AUC=0,864)

Оценку качества математической модели проводили на 25 пациентках, не включенных в основную выборку. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 100% и 50% соответственно, общая надёжность модели – 84,6%.

### Клинические примеры

**Пример 1:** Пациентка N. 58 лет демонстрировала следующие клинико-anamnestические данные: ИМТ составил 22,3 кг/м<sup>2</sup>, анамнез переломов отрицает,

принимает профилактические дозы колекальциферола. Длительность периода постменопаузы - 20 лет (возраст наступления менопаузы 38 лет).

Формула для расчета  $Z$  следующая:

$$Z = 0,121 \times 58 + 0,138 \times 22,3 - 0,3063 \times 1 + 1,571 \times 0 - 10,425 = 7,018 + 3,0774 - 0,3063 - 10,425 = -0,6359$$

Вероятность дефицита и недостаточности VD (P) – 34,6%.

**Пример 2:** Пациентка L. 66 лет демонстрировала следующие клиничко-анамнестические данные: ИМТ составил 33,7 кг/м<sup>2</sup>, имеет анамнез переломов, приём профилактических доз колекальциферола отрицает. Длительность периода постменопаузы - 13 лет (возраст наступления менопаузы 53 года).

Формула для расчета  $Z$  следующая:

$$Z = 0,121 \times 66 + 0,138 \times 33,7 - 0,3063 \times 0 + 1,571 \times 1 - 10,425 = 7,986 + 4,6506 + 1,571 - 10,425 = 3,7826$$

Вероятность дефицита и недостаточности VD (P) – 97,8%.

## ГЛАВА 5 АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ 25(ОН)D СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОК

### 5.1 Проспективное исследование применения стандартных нагрузочных и поддерживающих доз колекальциферола на клинико-функциональные и лабораторные особенности пациенток

Оценка динамики основных клинико-функциональных показателей произведена у 79 пациенток (55,6%) через 6 месяцев ежедневного применения колекальциферола. 11 женщин (13,9%) с уровнем VD сыворотки  $\geq 30$  нг/мл принимали поддерживающие суточные дозы (2000 МЕ) колекальциферола в течение 6 месяцев. 23 женщины (29,1%) с уровнем VD сыворотки  $\geq 20 < 30$  нг/мл принимали стандартные лечебные суточные дозы колекальциферола (7000 МЕ) в течение 4 недель (схема недостаточности). 45 женщин (57,0%) с уровнем VD сыворотки  $< 20$  нг/мл - в течение 8 недель (схема дефицита). После коррекции лечебными дозами пациентки продолжали принимать поддерживающие суточные дозы (2000 МЕ) колекальциферола до 6 месяцев. В группе женщин, принимавших поддерживающие дозы колекальциферола (n=11), статистически значимого изменения уровня VD сыворотки не выявлено (p=0,789). Концентрация VD сыворотки существенно увеличилась в группах пациенток с исходными недостаточностью и дефицитом VD (p<0,0001): 17,5 нг/мл (14,0-21,7) и 30,7 нг/мл (26,7-35,8) до и после коррекции соответственно. Наилучший отклик концентрации VD установлен у пациенток с исходным D-дефицитом (p<0,0001), чем с исходной недостаточностью VD (p<0,0001) (рисунок 15). Уровень 25(ОН)D в группе пациенток с D-дефицитом увеличился на 93,5%, а у пациенток с недостаточностью VD – на 30,3%. Целевой уровень VD установлен в 13 случаях (56,5%) в группе с исходной недостаточностью VD и в 23 случаях (51,1%) в группе с исходным дефицитом VD. Таким образом, лишь 36 женщин (52,9%) достигли целевого уровня VD.

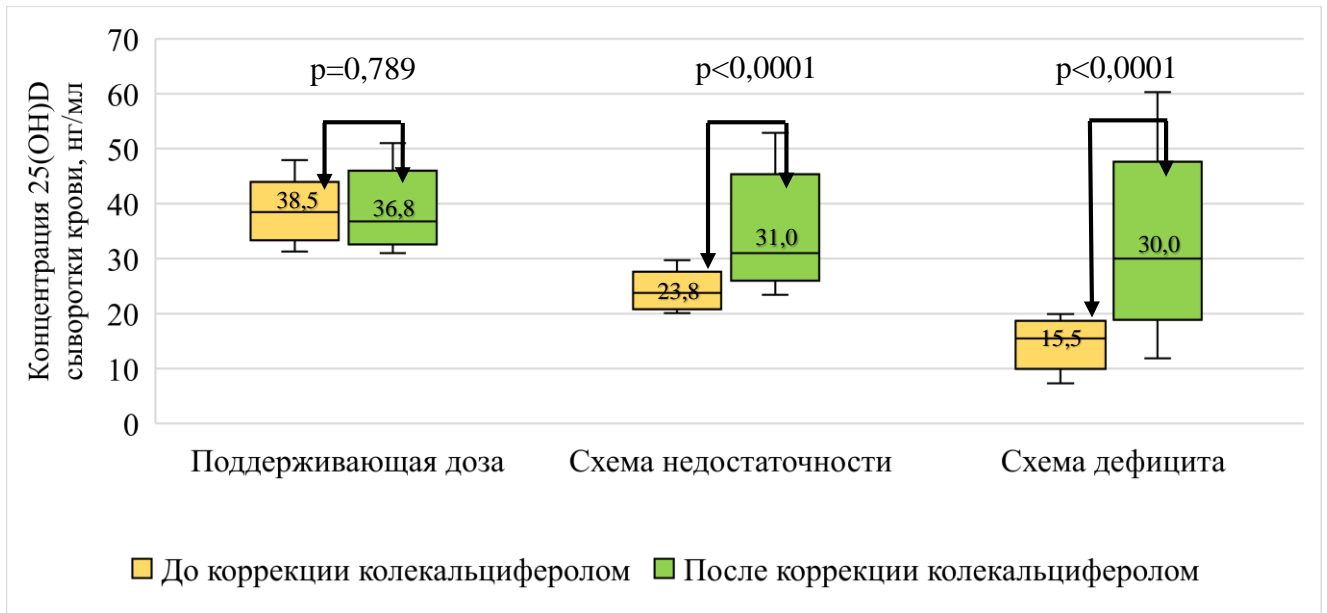


Рисунок 15 – Динамика концентрации 25(OH)D сыворотки крови через 6 месяцев коррекции стандартными лечебными и поддерживающими дозами колекальциферола (n=79), Me (Q1-Q3)

Среди 68 женщин, которым проводилась коррекция уровня 25(OH)D лечебными с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола, ожирение установлено в 47% случаев (n=32), избыточная масса тела – в 44% (n=30). Сравнение частот достижения целевого уровня 25(OH)D сыворотки в зависимости от наличия ожирения или избыточной массы тела не установило статистических различий (p>0,05).

Проведена оценка динамики клинико-функциональных параметров группы женщин с исходными дефицитом и недостаточностью VD, получавших стандартные лечебные и поддерживающие дозы колекальциферола (n=68). Выраженность обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомокомплексов ММИ, тревоги и депрессии, параметров физического функционирования обследованных пациенток существенно не изменились через 6 месяцев (p>0,05). Динамика выраженности менопаузальных расстройств, тревоги и депрессии, когнитивных функций, параметров физического функционирования через 6 месяцев применения колекальциферола представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика выраженности симптомокомплексов ММИ, тревоги и депрессии, когнитивных функций, параметров физического функционирования через 6 месяцев коррекции уровня VD (n=68), Me (Q1-Q3)

Характеристики	До коррекции	После коррекции	P
ММИ суммарный, баллы	26,0 (21,0-35,5)	26,0 (19,0-34,0)	0,034
<i>В том числе:</i>			
Нейровегетативные расстройства	12,0 (9,0-16,0)	11,0 (8,0-15,5)	0,035
Обменно-эндокринные расстройства	6,0 (5,0-9,0)	6,0 (5,0-8,0)	0,100
Психоэмоциональные расстройства	8,0 (6,0-11,0)	8,0 (6,0-11,0)	0,817
MMSE, баллы	28,0 (26,5-29,0)	28,0 (27,0-29,0)	0,023
Выраженность тревоги, баллы	5,0 (4,0-8,0)	5,0 (3,0-7,5)	0,381
Выраженность депрессии, баллы	6,0 (3,0-7,0)	6,0 (4,5-7,5)	0,052
СИ доминирующей кисти, %	30,8 (24,2-34,6)	30,8 (24,9-35,5)	0,591
СИ недоминирующей кисти, %	27,7 (20,9-32,5)	26,9 (22,1-33,8)	0,965
Тест «Вставание со стула», с	11,0 (10,0-13,0)	11,7 (10,0-14,6)	0,241
Тест шестиминутной ходьбы, м	484,0 (440,0-535,0)	520,0 (470,0-560,0)	0,092

В результате коррекции колекальциферолом установлено снижение выраженности нейровегетативных расстройств у 37 (54,4%) пациенток ( $p=0,035$ ). Установлено статистически значимое изменение показателей когнитивных функций ( $p=0,023$ ): у 34 (50%) женщин установлено увеличение, а у 19 женщин (27,9%) - отсутствие динамики показателя MMSE.

Интенсивность боли в сердце в покое, боли в суставах, спине и голове через 6 месяцев применения колекальциферола значимо не изменилась ( $p>0,05$ ). Установлено значимое снижение интенсивности боли в сердце при ходьбе по данным ВАШ ( $p=0,010$ ): 2,0 (0-3,0) и 0 баллов (0-2,0) до и после коррекции колекальциферолом соответственно (снижение выраженности боли у 29 женщин (42,6%), отсутствие динамики – у 28 женщин (41,2%)).

В результате коррекции сывороточного уровня VD существенно увеличилась частота позитивных результатов теста «тандем» ( $n=61$ ): 21 женщина (34,4%) до лечения и 29 (47,5%) после лечения при опоре на правую нижнюю конечность ( $p=0,003$ ,  $\chi^2=9,03$ ), 22 женщины (36,1%) до лечения и 34 (55,7%) после лечения при опоре на левую нижнюю конечность ( $p=0,038$ ,  $\chi^2=4,32$ ). Увеличение способности пациенток удерживать равновесие в покое достигнуто у 25 (41,0%) и 20 пациенток (32,8%) при опоре на правую и левую нижние конечности соответственно.

Анализ динамики параметров качества жизни SF-36v2 представлен на рисунке 16. Полученные увеличения показателей психологического компонента здоровья и снижение физического компонента здоровья (физической боли) в результате коррекции уровня VD сыворотки статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

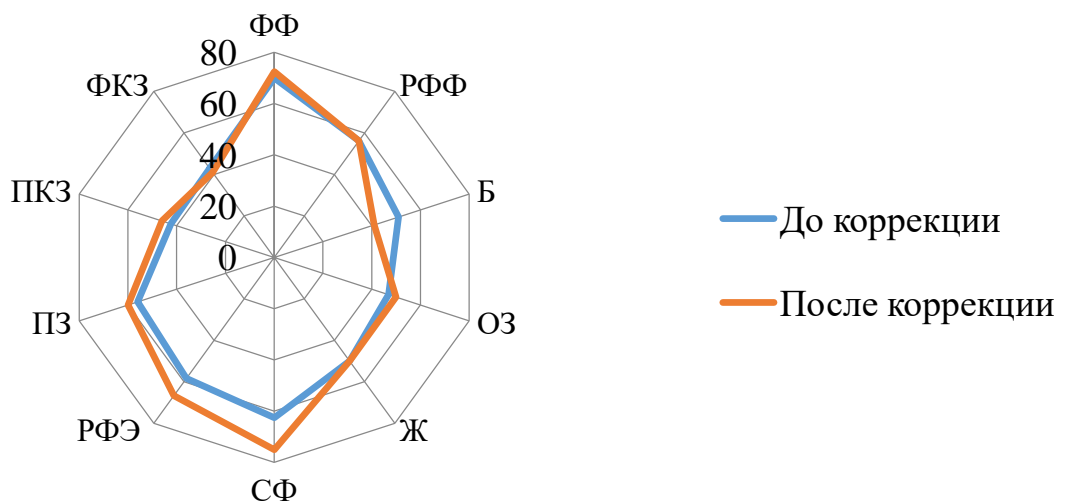


Рисунок 16 – Динамика параметров качества жизни SF-36v2 через 6 месяцев коррекции уровня VD сыворотки крови, Ме



Оценка лабораторных биохимических параметров не установила значимых изменений после коррекции сывороточного уровня VD ( $p>0,05$ ). Показатели общего холестерина и ХС ЛПНП значимо снизились (таблица 23).

Таблица 23 – Динамика биохимических показателей пациенток позднего периода постменопаузы через 6 месяцев коррекции уровня VD (n=68), Me (Q1-Q3)

Показатели	До коррекции	После коррекции	P
Белок общий, г/л	71,0 (66,1-74,1)	70,3 (68,0-72,5)	0,218
Билирубин общий, мкмоль/л	11,0 (8,8-13,4)	11,7 (9,0-13,9)	0,913
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0-6,3)	5,4 (5,0-6,2)	0,824
АСТ, Ед/л	22,0 (18,1-27,0)	21,9 (19,1-26,0)	0,406
АЛТ, Ед/л	22,2 (15,3-28,0)	20,7 (15,5-25,6)	0,928
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (69,0-84,0)	76,0 (72,0-83,0)	0,201
Холестерин общий, ммоль/л	5,1 (4,5-6,2)	4,9 (3,8-5,6)	0,023
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,6-3,7)	2,5 (1,9-3,2)	0,024
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,2-1,7)	0,333
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9-1,7)	1,2 (1,0-1,6)	0,900

Таким образом, проспективный анализ группы динамического наблюдения, направленный на оценку клинической эффективности применения стандартных схем коррекции недостаточности и дефицита VD с переходом на поддерживающие дозы, установил достижение целевых уровней VD в 52,9% случаев. Дотация стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола у пациенток с уровнем 25(ОН)D сыворотки менее 30 нг/мл способствовала снижению выраженности нейровегетативных менопаузальных расстройств в 54,4% случаев, увеличению показателей когнитивных функций в 50,0% случаев, снижению интенсивности боли в сердце при ходьбе в 42,6% случаев, увеличению способности пациенток удерживать равновесие в покое в 36,7% и 29,4% случаев при опоре на правую и левую нижние конечности соответственно.

**5.2 Проспективное исследование клинического эффекта коррекции уровня 25(ОН)D сыворотки крови пациенток на клиничко-функциональные особенности в зависимости от генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR***

Оценка клинического эффекта применения колекальциферола в зависимости от генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* в течение 6 месяцев проведена у 71 пациентки позднего периода постменопаузы. Стандартные лечебные дозы с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола получали 62 женщины (87,3%) с исходными дефицитом и недостаточностью VD, только поддерживающие дозы - 9 женщин (12,6%) с исходным адекватным уровнем VD. Частота выявления GG/AG/AA-генотипов полиморфизма BsmI гена *VDR* обследованных женщин составила 28/33/10 случаев. Частоты наблюдаемых генотипов не отклонялись от ожидаемых и соответствовали закону Hardy-Weinberg ( $\chi^2=0,003$ ,  $p=0,998$ ).

Дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями установил статистические различия в отношении показателей когнитивных функций в зависимости от генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* (ANOVA:  $F(2,67)=3,205$ ,  $p=0,046$ ) (рисунок 17). Парные сравнения установили значимое повышение показателей теста краткой шкалы психического статуса после коррекции колекальциферолом среди пациенток, имеющих генотип AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* ( $p=0,002$ , Fisher's LSD post hoc test).

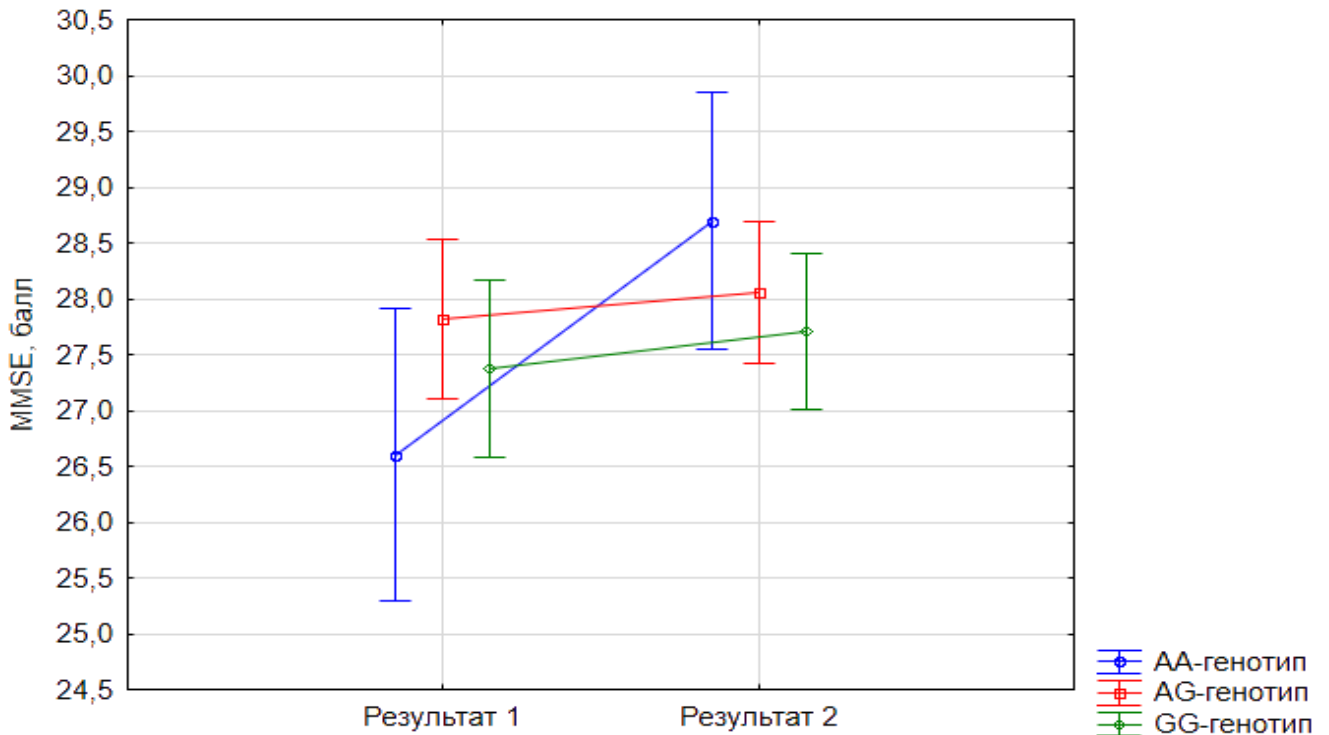


Рисунок 17 – Параметры тестирования по краткой шкале психического статуса до и после коррекции колекальциферолом в зависимости от генотипов *rs1544410* гена *VDR* ( $p=0,046$ , ANOVA с повторными измерениями).

Вертикальными линиями отмечен доверительный интервал для 95-процентной вероятности. Результат 1 – до применения колекальциферола, результат 2 – после применения колекальциферола

Параметры менопаузальных расстройств, выраженности тревоги и депрессии, физического функционирования, интенсивности боли, качества жизни и биохимических данных не различались в группах после применения колекальциферола в зависимости от молекулярно-генетического тестирования ( $p>0,05$ , ANOVA с повторными измерениями).

Таким образом, проспективный анализ группы динамического наблюдения, направленный на оценку клинической эффективности применения стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола установил значимое повышение показателей теста краткой шкалы психического статуса у пациенток позднего периода постменопаузы с генотипом AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*.

### 5.3 Клинические случаи

#### 5.3.1 Клинический пример №1

Пациентка М. (амбулаторная карта № 17), 68 лет.

Обратилась на прием с жалобами на периодическое повышение артериального давления, учащённое сердцебиение и перебои в работе сердца, одышку при быстрой ходьбе. При дополнительном расспросе установлены жалобы на периодические боли в коленных и тазобедренных суставах при физической нагрузке, выраженное снижение работоспособности.

Анамнез заболевания. АГ с 61 года. Максимальное артериальное давление - 150/98 мм рт. ст., обычное - 139-142/82-95 мм рт. ст. Принимает колекальциферол 400 МЕ в сутки. Антигипертензивные препараты не принимает (отмечает сухой кашель, возникающий при приёме эналаприла). Ранее принимала ингибиторы ГМК-КоА редуктазы, которые были отменены из-за выраженной боли в мышцах; небиволол, приём которого прекратила самостоятельно около 1 месяца назад. В связи с нарастанием вышеперечисленных жалоб обратилась на прием по проблемам соматической патологии.

Экспертный анамнез: пациентка не работает. Инвалидности нет.

Анамнез жизни: проживает в г. Екатеринбург. Образование высшее. Вдова, 1 взрослый ребёнок. Акушерско-гинекологический анамнез: менархе с 13 лет. Беременностей – 2: роды – 1, аборт – 1. Нарушение цикла и появление ВМС с 49 лет. Менопауза с 50 лет. МГТ получала в течение 5 лет (с 50 до 55 лет). Хронические заболевания: постменопаузальный остеопороз (антирезорбтивные препараты не назначались ранее), остеоартрит коленных и тазобедренных суставов (применяет НПВС местно), Hallux valgus I пальцев стоп, мочекаменная болезнь. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Перелом III пальца левой стопы в 50 лет. Операций не было. Аллергоанамнез спокоен. Наследственный анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки: курение, употребление алкоголя отрицает.

Данные объективного исследования: рост 154 см, масса тела 61,3 кг, ИМТ=25,8 кг/м<sup>2</sup>, ОТ=81 см, ОБ=96 см, ОТ/ОБ=0,84. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы смуглого цвета, чистые, обычной влажности. Слизистые и склеры бледно-розовые. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная, распределение равномерное. Периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации эластичная, не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются.

Органы дыхания: Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +2,0 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) - 70 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульсация артерий нормальная, симметричная. Пульс 88 ударов в 1 минуту. Артериальное давление на верхних конечностях справа 140/82 мм рт.ст., слева 148/90 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот симметричен, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову (0) 12\*8\*7 см.

Мочевыделительная система: Поясничная область не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты обследований: ММИ составил 41 балл: нейровегетативные симптомы – 18 баллов (лёгкая степень нарушений), обменно-эндокринные – 7 баллов (лёгкая степень), психоэмоциональные – 16 баллов (тяжёлая степень). Краткая шкала оценки психических функций составила 29 баллов (отсутствие нарушений когнитивных функций). Выраженность тревоги составила 12 баллов (клинически выраженные симптомы), депрессии – 9 баллов (субклинически

выраженные симптомы). Интенсивность боли в суставах составила 5 баллов. Оценка качества жизни SF-36v2: ФФ – 60 баллов, РФФ – 25 балла, Б – 22 балла, ОЗ – 52 балла, ПЗ – 52 балла, РФЭ – 50 баллов, СФ – 75 баллов, Ж – 50 баллов. По результатам тестов физического функционирования сила пожатия доминирующей кисти составила 23,2 кг, недоминирующей кисти – 11,2 кг. Результаты теста «вставание со стула» составили 10 с (низкий риск падений), «тандем» теста – более 10 с при опоре на правую и левую нижние конечности (низкий риск падений), теста шестиминутной ходьбы - 560 м.

Лабораторные методы обследования: уровень 25(ОН)D сыворотки составил 40,7 нг/мл (соответствует адекватному уровню VD), АСТ - 19,0 Ед/л, АЛТ - 14,0 Ед/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, креатинин - 82 мкмоль/л, общий холестерин – 8,3 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,81 ммоль/л, ХС ЛПНП – 6,1 ммоль/л, ТГ – 0,8 ммоль/л.

Инструментальные методы обследования: по данным эхокардиографии выявлены: склероз корня аорты, створок аортального клапана. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Небольшое увеличение левого предсердия. Митральная регургитация 1-2 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. ФВ 70% (Тейхольц). По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы: основной ритм синусовый с ЧСС от 52 ударов в минуту утром до 129 ударов в минуту днём при физической нагрузке (прогулка быстрым шагом), в среднем 72 удара в минуту. В течение суток субмаксимальная ЧСС достигнута. Зарегистрированы: одиночные (177), парные (11), групповые (9) из 3-4 комплексов наджелудочковые экстрасистолы; одиночные (56) полиморфные желудочковые экстрасистолы, 2 короткие пробежки наджелудочковой тахикардии из 5 комплексов с ЧСС до 180 уд. В 1 минуту. Значимых изменений ST-T не выявлено. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: T-критерий L1-L4 составил -2,5 (соответствует остеопорозу), T-критерий ПОБК составил -1,0 (соответствует остеопении).

Диагноз (на основании клинических, анамнестических данных, результатов объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования):

Гипертоническая болезнь II стадии, степень АГ 1, риск 3 (высокий).

Атерогенная дислиппротеидемия IIa фенотипа. Экстрасистолическая аритмия. Пробежки наджелудочковой тахикардии. Мочекаменная болезнь. ХБП С2 стадии. СКФ 64 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Постменопаузальный остеопороз, осложнённый периферическим переломом (Т-критерий L1-L4=-2,5, ПОБК=-1,0). Остеоартрит коленных и тазобедренных суставов. ФН I. Вальгусная деформация I пальцев обеих стоп. Адекватный уровень VD.

Назначено лечение: изменение образа жизни – ограничение потребления соли менее 5г в сутки, увеличить потребление растительной пищи и уменьшить потребление жиров животного происхождения, молочных продуктов (потребление кальция не менее 1200 мг в сутки), аэробные физические упражнения не менее 30 минут 5-7 дней в неделю, лечебная физкультура, ношение ортопедических стелек.

1. Небиволол (небилет) 5 мг 1 раз в сутки утром ежедневно внутрь.
2. Эзетемиб (эзетрол) 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутрь.
3. Кандесартан (атаканд) 8 мг 1 раз в сутки ежедневно внутрь.
4. Колекальциферол (аквадетрим) 2000 МЕ (4 капли) 1 раз в сутки ежедневно внутрь.

5. Алендроновая кислота (биносто) 70 мг 1 раз в неделю утром внутрь натощак за 1 час до приёма пищи (растворить в половине стакана воды, не ложиться после приёма в течение 30 минут) в течение 3 лет.

6. Контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений; уровней АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина, общего билирубина, липидного спектра через 6 недель. К обследованию: натрийуретический пептид, тиреотропный гормон, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий дуги аорты.

Через 6 недель пациентка обратилась на повторный визит. Лечение переносит хорошо. Отметила улучшение общего самочувствия, нормализацию артериального давления, уменьшение сердцебиений и боли в суставах. Перебои в работе сердца не беспокоят. Натрийуретический пептид составил 94 пг/мл (норма до 125), тиреотропный гормон – 3,12мкМЕ/мл (0,27-4,20). Диагноз не пересмотрен. Начатую терапию рекомендовано продолжить.

### 5.3.2 Клинический пример №2

Пациентка В. (амбулаторная карта № 236), 70 лет.

Обратилась на прием с жалобами на одышку при ходьбе в быстром темпе, периодическое повышение артериального давления. За последние 3 месяца отмечает периодические боли в мелких суставах кистей при движении. При дополнительном расспросе пациентка отметила умеренное снижение работоспособности и ухудшение памяти.

Анамнез заболевания. АГ с 51 года. Максимальное артериальное давление - 170/100 мм рт. ст., обычное - 138-145/80-90 мм рт.ст. Принимает метформин, розувастатин, лизиноприл (отмечает сухой кашель), амлодипин нерегулярно. В связи с нарастанием вышеперечисленных жалоб обратилась на прием по проблемам соматической патологии.

Экспертный анамнез: пациентка не работает. Инвалидности нет.

Анамнез жизни: проживает в г. Екатеринбург. Образование среднее специальное. Вдова, детей нет. Акушерско-гинекологический анамнез: менархе с 12 лет. Беременностей – 0. Нарушение цикла и появление ВМС с 49 лет. Менопауза с 50 лет. МГТ не получала. Хронические заболевания: СД 2-го типа с 2018 года, хронический поверхностный гастрит (соблюдает диету), кисты левой почки, остеоартрит мелких суставов кистей. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Перелом I пальца левой стопы в 25 лет. Операций не было. Аллергоанамнез: эуфиллин – кожная сыпь по типу крапивницы. Наследственный анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки: курение, употребление алкоголя отрицает.

Данные объективного исследования: рост 163 см, масса тела 85,5 кг, ИМТ=32,2 кг/м<sup>2</sup>, ОТ=96 см, ОБ=117 см, ОТ/ОБ=0,82. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые, обычной влажности. Слизистые и склеры бледно-розовые. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная, распределение равномерное. Периферических



отеков нет. Щитовидная железа при пальпации эластичная, не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются.

Органы дыхания: Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +1,5 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС 70 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульсация артерий нормальная, симметричная. Пульс 70 ударов в 1 минуту. Артериальное давление на верхних конечностях справа 138/80 мм рт.ст., слева 145/84 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот симметричен, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову (0) 11\*8\*7 см.

Мочевыделительная система: Поясничная область не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты обследований: ММИ составил 34 балла: нейровегетативные симптомы – 16 баллов (лёгкая степень нарушений), обменно-эндокринные – 10 баллов (средняя степень), психоэмоциональные – 8 баллов (средняя степень). Краткая шкала оценки психических функций составила 26 баллов (недементные когнитивные расстройства). Выраженность тревоги составила 9 баллов (субклинически выраженные симптомы), депрессии – 7 баллов (отсутствие достоверных симптомов). Интенсивность боли в суставах составила 3 балла, головных болей - 3 балла. Оценка качества жизни SF-36v2: ФФ – 70 баллов, РФФ – 62,5 балла, Б – 62 балла, ОЗ – 52 балла, ПЗ – 52 балла, РФЭ – 50 баллов, СФ – 75 баллов, Ж – 50 баллов. По результатам тестов физического функционирования сила пожатия доминирующей кисти составила 32,8 кг, недоминирующей кисти – 27,7 кг. Результаты теста «вставание со стула» составили 15 с (высокий риск падений), «тандем» теста - 1,5 с при опоре на правую и левую нижние конечности (высокий

риск падений), теста шестиминутной ходьбы - 570 м.

Лабораторные методы обследования: уровень 25(OH)D сыворотки составил 13,8 нг/мл (соответствует дефициту VD), АСТ - 20,2 Ед/л, АЛТ - 15,3 Ед/л, глюкоза – 6,7 ммоль/л, креатинин - 57 мкмоль/л, общий холестерин – 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,4 ммоль/л, ТГ – 2,1 ммоль/л, HbA1c – 6,7%.

Инструментальные методы обследования: по данным эхокардиографии установлено: склероз корня аорты, створок аортального клапана, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка небольшой степени выраженности. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек установлены диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы, парапельвикальные кисты левой почки.

Диагноз (на основании клинических, анамнестических данных, результатов объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования):

Гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая АГ, риск 3 (высокий). Атерогенная дислиппротеидемия IIb фенотипа. Ожирение I степени. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина  $\leq 7,5\%$ . Хронический поверхностный гастрит, вне обострения. Парапельвикальные кисты левой почки. ХБП С1 стадии. СКФ 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Остеоартрит мелких суставов кистей. ФН I. 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов FRAX 8,5%, перелома ПОБК 1,3%. Дефицит VD.

Назначено лечение: изменение образа жизни – ограничение потребления соли менее 5г в сутки, увеличить потребление растительной пищи и уменьшить потребление жиров животного происхождения, аэробные физические упражнения не менее 30 минут 5-7 дней в неделю, лечебная физкультура.

1. Лозартан (козаар) 50 мг 1 раз в сутки утром ежедневно внутрь.
2. Амлодипин (норваск) 5 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно внутрь.
3. Розувастатин (розарт) 40 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно внутрь.
4. Метформин (глюкофаж Лонг) 1000 мг 1 раз в сутки ежедневно внутрь.
5. Колекальциферол (аквадетрим) 7000 МЕ (14 капель) 1 раз в сутки внутрь 8 недель, затем 2000 МЕ (4 капли) 1 раз в сутки ежедневно.

**Через 6 месяцев** пациентка отметила улучшение общего самочувствия, нормализацию артериального давления, отсутствие одышки при ходьбе в быстром темпе, уменьшение боли в мелких суставах кистей, улучшение памяти.

Данные объективного исследования: рост 163 см, масса тела 81 кг, ИМТ=30,5 кг/м<sup>2</sup>, ОТ=95,5 см. ОБ=115 см, ОТ/ОБ=0,80. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Слизистые и склеры бледно-розовые. Выраженность подкожно-жировой клетчатки умеренная, распределение равномерное. Периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации эластичная, не увеличена. Лимфоузлы не пальпируются.

Органы дыхания: Форма грудной клетки нормостеническая. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторный звук ясный. При аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +1,5 см от среднеключичной линии. При аускультации: тоны сердца приглушены, ритмичные. Акцент II тона над аортой. ЧСС 70 ударов в 1 минуту. Шумы не выслушиваются. Пульсация артерий нормальная, симметричная. Пульс 74 удара в 1 минуту. Артериальное давление на верхних конечностях справа 129/76 мм рт.ст., слева 134/79 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот симметричен, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову (0) 11\*8\*7 см.

Мочевыделительная система: Поясничная область не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты обследований: ММИ составил 31 балл (нейровегетативные симптомы – 12 баллов (лёгкая степень нарушений), обменно-эндокринные – 8 баллов (средняя степень), психоэмоциональные – 11 баллов (средняя степень)). Краткая шкала оценки психических функций составила 30 баллов (отсутствие нарушений когнитивных функций). Выраженность тревоги составила 9 баллов

(субклинически выраженные симптомы), депрессии – 4 балла (отсутствие достоверных симптомов). Интенсивность боли в суставах составила 0 баллов, головных болей - 2 балла. Оценка качества жизни SF-36v2: ФФ – 85 баллов, РФФ – 87,5 баллов, Б – 52 балла, ОЗ – 75 баллов, ПЗ – 72 балла, РФЭ – 75 баллов, СФ – 62,5 баллов, Ж – 55 баллов. По результатам тестов физического функционирования сила пожатия доминирующей кисти составила 27,4 кг, недоминирующей кисти – 25,7 кг. Результаты теста «вставание со стула» составили 12,1 с (высокий риск падений), «тандем» теста - более 10 с при опоре на правую и левую нижние конечности (низкий риск падений), тест шестиминутной ходьбы - 560 м.

Лабораторные методы обследования: генотип полиморфизма rs1544410 (283 G>A, VsmI) – AA, уровень 25(OH)D сыворотки составил 40,01 нг/мл (соответствует целевому уровню VD), АСТ - 20,4 Ед/л, АЛТ - 12,4 Ед/л, глюкоза – 6,7 ммоль/л, креатинин - 76 мкмоль/л, общий холестерин – 4,1 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,0 ммоль/л, ТГ – 1,9 ммоль/л, HbA1c – 6,14%.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая АГ, риск 3 (высокий). Атерогенная дислипидемия IIb фенотипа. Ожирение I степени. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина  $\leq 7,5\%$ . Хронический поверхностный гастрит, вне обострения. Парарельвикальные кисты левой почки. ХБП С2 стадии. СКФ 69 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Остеоартрит мелких суставов кистей. ФН I. 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов FRAX 8,5%, перелома ПОБК 1,3%. Адекватный уровень VD.

Таким образом, за 6 месяцев отмечается снижение веса на 4,5 кг и ИМТ до 30,5 кг/м<sup>2</sup>. В лабораторных показателях отмечается увеличение сывороточного уровня 25(OH)D (достигнуты целевые значения 30-60 нг/мл), незначительное снижение HbA1c. Пациентка отметила улучшение самочувствия (жалобы, показатели ВАШ и качества жизни SF-36v2). Оценка клинико-функциональных тестов показала положительную динамику в виде снижения выраженности нейровегетативных симптомов ММИ, улучшения когнитивных функций, улучшения способности удерживать равновесие в покое.

Рекомендации: продолжить прием препаратов: козаар 50 мг в сутки, норваск

5 мг в сутки, розарт 40 мг в сутки, глюкофаж лонг 1000 мг в сутки, колекальциферол 2000 МЕ в сутки. Дополнить терапию препаратом эзетемиб (эзетрол) 10 мг 1 раз в сутки ежедневно. Рекомендации в отношении питания и физических нагрузок прежние.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточная обеспеченность VD является одной из наиболее важных проблем современной медицины, поскольку имеет мультифакториальную природу и может быть ассоциирована с широким спектром острых и хронических заболеваний ввиду влияния D-гормона на эпигеном и транскриптом многих клеток и тканей человека [7, 8, 11, 18, 95, 121, 139, 217, 219, 259]. Многочисленными исследованиями подтверждено обширное количество факторов, влияющих на концентрацию VD крови: географическая широта, сезон, возраст, пол, социальные, культурно-поведенческие (пищевые и религиозные), генетические и этнические особенности, обогащение продуктов питания VD в некоторых странах в рамках национальной политики и другие [105, 128, 129, 152, 158, 176, 184, 237, 257, 270, 275, 277]. Особенное значение в формировании коморбидной патологии и персистенции клиники менопаузальных расстройств приобретает сочетанное влияние формирующихся состояний дефицита VD и эстрогенов в позднем периоде постменопаузы, когда «терапевтическое окно» воздействия МГТ с целью нивелирования ранних симптомов КС и коррекции последствий отдалённого дефицита эстрогенов уже завершено [24], а дотация VD может обуславливать потенциальный благоприятный эффект.

Период постменопаузы занимает около трети жизни современной женщины. Ассоциированные с гипоестрогенией ранневременные симптомы (нейровегетативные и психоэмоциональные) и поздние нарушения (скелетно-мышечные, сердечно-сосудистые, обменные и урогенитальные) могут существенно снижать качество жизни женщин и вносить вклад в социально-экономическое бремя женщин [24, 91, 144, 164, 182, 225, 250]. Возрастное снижение способности кожи к выработке VD<sub>3</sub> и синтеза D-гормона на фоне растущего дефицита эстрогенов относит женщин позднего периода постменопаузы в группу высокого риска дефицита VD и снижения его многообразных эффектов [109, 110, 132, 165, 176, 177, 214, 235, 270]. Длительная персистенция ранних симптомов гипоестрогении в позднем периоде постменопаузы наряду с

неприменимостью МГТ в данном периоде открывают необходимость поиска новых подходов к коррекции данных состояний и оптимизации уже существующих алгоритмов и решений.

Целью настоящего исследования явилась оценка вклада недостаточности и дефицита VD в клинику менопаузальных расстройств и заболеваний внутренних органов, ассоциированных с поздним периодом постменопаузы у женщин. В соответствии с целью и задачами исследования проведено одномоментное исследование с группой динамического наблюдения, которой проведена медикаментозная коррекция сывороточного уровня 25(OH)D.

**На первом этапе** исследования нами проведена одномоментная оценка анамнестических, клинико-функциональных, лабораторно-инструментальных особенностей и структуры коморбидной патологии у 144 женщин.

Повсеместная распространённость D-дефицитных состояний продемонстрирована независимо от изменчивой лабораторной диагностики и интерпретации уровня 25(OH)D в эпидемиологических исследованиях [7, 18, 26, 34, 82, 104, 150, 151, 257, 268]. В настоящей работе, как и в ранее проведенных эпидемиологических исследованиях, продемонстрирована высокая частота лабораторной идентификации недостаточности (32,6%) и дефицита (46,5%) VD. Так, уровень 25(OH)D<30 нг/мл встречается почти в 4-х из 5-ти случаев (79,1%) среди женщин позднего периода постменопаузы, что свидетельствует о важности своевременной диагностики и коррекции сниженной обеспеченности VD.

Результаты настоящего исследования демонстрируют более высокий возраст женщин, имеющих дефицит и недостаточность VD ( $p=0,005$ ), что может быть объяснено возрастным снижением способности кожи к синтезу VD<sub>3</sub> [128, 157, 176, 270]. По мнению исследователей, такое наблюдение связано с обратно пропорциональным возрасту снижением содержания 7-дегидрохолестерола в базальном слое и в эпидермисе [157, 176]. При этом вклад возраста в вариацию метаболита VD может составлять до 20% [270]. Процесс старения оказывает влияние на метаболизм и эффекты VD в организме. Так, описано возрастное снижение экспрессии VDR и всасывания кальция в кишечнике [110, 132, 165, 214],

снижение функции почек и способности к превращению 25(OH)D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D [117], а также возникающее в постменопаузе нарушение эстрогензависимой активации 1 $\alpha$ -гидроксилазы – важнейшего регулятора синтеза кальцитриола [109, 177, 235]. Кроме того, немаловажными факторами риска VD-дефицитных состояний в этом периоде могут являться: недостаточное пребывание на солнце и увеличение содержания общего жира. Полученные данные отражают приоритет диагностики статуса обеспеченности VD среди женщин старших возрастных групп.

В настоящем исследовании у пациенток с дефицитом и недостаточностью VD чаще регистрировались избыточная масса тела и ожирение ( $p=0,048$ ,  $\chi^2=6,094$ ,  $df=2$ ), АО - OR 3,57; 95% CI 1,39-9,16;  $p=0,015$  по сравнению с пациентками, имеющими адекватный статус VD. Корреляционные связи сывороточного уровня 25(OH)D с антропометрическими параметрами имеют обратное направление слабой силы: VD и ИМТ ( $R_s=-0,171$ ;  $p=0,039$ ); VD и ОБ ( $R_s=-0,211$ ;  $p=0,016$ ). Установленные ассоциации согласуются с недавним систематическим обзором, подтверждающим связь сниженного уровня VD и АО, что во многом может быть объяснено снижением биодоступности VD вследствие его депонирования и конверсии в метаболически неактивные формы в жировой ткани [153]. Так, у лиц с ожирением установлен на 57% более низкий прирост уровня 25(OH)D сыворотки через сутки после воздействия УФ-В излучения по сравнению с имеющими нормальную массу тела пациентами ( $6,7\pm 1,4$  нг/мл и  $15,3\pm 2,1$  нг/мл соответственно,  $p=0,0029$ ) [119]. Самостоятельная роль D-гормона в распределении жировой ткани продемонстрирована участием VD в энергетическом метаболизме: регуляции  $\beta$ -окисления в белой жировой ткани и подавлении экспрессии разобщающих белков митохондрий UCP-1, UCP-3 и UCP-2 в бурой жировой ткани, а также во влиянии на адипогенез и липолиз [73, 74, 83, 166, 279]. Кроме того, в экспериментальных моделях D-гормон может напрямую стимулировать экспрессию мРНК и секрецию лептина [71]. Немаловажным является негативное влияние ожирения на метаболизм VD, которое выражается в следующих механизмах: связанное с увеличением лептина подавление экспрессии почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы и



образования кальцитриола [169, 170, 178], снижение экспрессии CYP2R1 и активности 25-гидроксилазы печени, способствующее снижению образования кальцидиола [190, 191].

В настоящей работе установлен вклад сниженного уровня VD в отдельные компоненты метаболического синдрома. Так, показано увеличение частоты выявления АГ среди пациенток с дефицитом и недостаточностью VD в 3,55 раз - OR 3,55; 95% CI 1,19-10,51;  $p=0,043$ . Определены обратные корреляционные связи умеренной силы между уровнями VD и ТГ ( $R_s=-0,34$ ;  $p=0,006$ ) и прямые связи слабой силы между уровнями VD и ХС ЛПВП ( $R_s=0,28$ ;  $p=0,028$ ) у не принимавших гиполипидемическую терапию пациенток ( $n=76$ ). Однако не установлено вклада в инцидентность предиабета и СД 2-го типа. Полученные данные объясняются результатами предыдущих клинических и экспериментальных исследований, показавших роль VD в регуляции РААС и образовании ангиотензина II [65, 69, 100], регуляции цитокин-опосредованных воспалительных процессов, снижении пролиферации и миграции ГМК [111], увеличении продукции эндотелиального NO [188], уменьшении поглощения холестерина макрофагами и формирования пенных клеток [67], влиянии на IGF, имеющего важнейшее значение в регуляции углеводного и жирового обмена [7]. Описано участие VD в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и чувствительности к инсулину, а также в снижении активности системного воспаления и окислительного стресса на фоне гипергликемии [232].

Полученные нами статистические различия, заключающиеся в повышении частоты выявления кальцификации клапанных колец сердца у лиц с дефицитом и недостаточностью VD, объясняются действием кальцитриола на регуляцию системного и внутриклеточного метаболизма кальция, экспрессию генов остеобластов и подтверждаются предыдущими работами [58, 215]. Дополнительным патофизиологическим механизмом депонирования кальция и фосфора в сосудистой стенке может являться повышение ПТГ, возникающее в ответ на снижение уровня кальцитриола в крови [188]. Тем не менее, участие D-гормона в модуляции воспаления способно уменьшать кальцификацию сосудов,

чем может объясняться отсутствие значимых различий в частоте выявления кальцинатов клапанов сердца в настоящем исследовании.

Оценка анамнеза применения профилактических доз (400-2000 МЕ) нативного VD в течение предшествующих проведению исследования 6 месяцев выполнена у 142 женщин (исключены 2 пациентки, принимавшие активные метаболиты VD). Так, анамнез применения колекальциферола имелся почти у каждой пятой пациентки (23,2% случаев). Применение профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола пациентки обосновали назначениями смежных специалистов (ревматологов, эндокринологов, гинекологов), а также самостоятельным применением в виде монотерапии для сезонной профилактики дефицита VD или совместно с препаратами кальция для реализации суточной потребности в данном макроэлементе. Несмотря на анамнез предшествующего применения профилактических доз колекальциферола в течение 6 месяцев, почти у половины женщин (45,5%) целевые уровни VD достигнуты не были.

Наиболее распространённым генотипом полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BSM1) гена *VDR* в настоящем исследовании установлен генотип AG (47%), а самым редким - AA (13%). Полученные данные совпадают с предыдущими результатами, установленными для русских [5] и европейских этнических групп [23, 53, 97, 263]. В настоящем исследовании частота регистрации генотипов соответствовала закону Hardy-Weinberg независимо от длительности периода постменопаузы, в то время как в исследовании Э.А. Майлян среди женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет установлено отклонение от равновесного распределения, связанное с увеличением удельного веса носительниц генотипа AA [23]. Сравнение частоты выявления генотипов в исследовании Т.Л. Кароновой и соавт. с нашими результатами установило статистические различия ( $p=0,006$ ;  $\chi^2=10,339$ ): частоты генотипов GG, AG и AA установлены в 24,3%, 57,7% и 18% случаев соответственно [39]. Следует отметить, что в вышеописанное исследование были включены пациентки репродуктивного возраста, не имеющие патологии эндокринной и сердечно-сосудистой системы, не принимавшие препараты, способные оказывать влияние на метаболизм VD.

**На втором этапе** проведено проспективное исследование группы динамического наблюдения (n=79). Оценка динамики основных клинико-функциональных и лабораторных данных у пациенток со сниженным уровнем VD проводилась через 6 месяцев применения стандартных нагрузочных с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола, а у пациенток с оптимальным VD-статусом - применения только поддерживающих доз колекальциферола, рекомендованных РАЭ [18] («АкваДетрим» водный раствор 10 мл (15 000 МЕ/мл), фирма-производитель «Medana Pharma S.A.», Польша).

В настоящем исследовании продемонстрирован дозозависимый и времязависимый отклик статуса VD, как и в предыдущих исследованиях. Более длительное применение стандартных нагрузочных доз колекальциферола для коррекции дефицита VD способствовало большему увеличению уровня 25(OH)D сыворотки (на 93,5%), по сравнению с коррекцией недостаточности VD (на 30,3%). Так, индивидуальная и недостаточная вариабельность отклика убедительно продемонстрирована в рандомизированных исследованиях и метаанализах, изучающих применение дозаций VD<sub>3</sub> [102, 156, 193, 236]. В частности, через год применения VD в дозе 1000 МЕ/сутки уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл наблюдался у 47,8% женщин, а в дозе 400 МЕ/сутки - у 74% женщин в постменопаузе [156]. По данным рандомизированного клинического исследования повышение уровня 25(OH)D пациенток при применении низких доз VD (400-800 МЕ/сутки) было значительно меньше, чем средних (1600-2400 МЕ/сутки) и высоких доз (3200-4800 МЕ/сутки) во всех категориях ИМТ (p<0,0001) [146]. В проспективном исследовании применения фиксированной дозы 2300-2500 МЕ/сутки колекальциферола в течение 4-6 месяцев у женщин в постменопаузе (n=91) с исходным уровнем 25(OH)D 10-30 нг/мл продемонстрирована индивидуальная вариабельность отклика концентрации VD: несмотря на достижение адекватного уровня 25(OH)D у значительной части пациенток, 26% (n=24) женщин его не достигли [102]. В рандомизированном исследовании пациентов старше 65 лет уровни 25(OH)D 36 нг/мл достигли 88% и 70% в группе получавших 4000 МЕ и 2000 МЕ VD<sub>3</sub> через 6 месяцев соответственно [193]. По мнению О.А. Громовой и

соавт., пиковым значениям индекса результативности соответствует доза 2000-4000 МЕ, в то время как замедленный отклик концентрации 25(OH)D в крови может указывать на необходимость оценки аномалий генетического профиля [7].

В настоящем исследовании установлены ассоциативные связи дефицита и недостаточности VD со снижением способности пациенток выполнить тест «тандем», а применение стандартных нагрузочных и поддерживающих суточных доз колекальциферола в течение 6 месяцев способствовало значимому увеличению способности удерживать равновесие в покое в 36,7% и 29,4% случаев при опоре на правую и левую нижние конечности соответственно. В то же время не установлено статистических различий по данным кистевой динамометрии, результатам тестов «вставание со стула» и шестиминутной ходьбы. Вышеописанные функциональные тесты позволяют оценить силу как проксимальных мышц плечевого пояса, так и мышц нижних конечностей, ответственных за вертикальное положение тела и ходьбу [199]. Полученные данные могут объясняться молекулярными механизмами действия D-гормона на мышечную ткань. Так, связывание кальцитриола с VDR способствует синтезу кальций-связывающих белков – кальбиндина [173, 281], кальмодулина [122] и IGFBP-3 - белков, не имеющих прямого отношения к метаболизму кальция [198]. Посредством регуляции кальмодулин-зависимых транскрипционных путей и IGF-1 регулируются сократимость и метаболизм, а также развитие и рост скелетных мышц [86, 101]. VD участвует в регуляции уровней фосфатов и кальция, подавляет сигнальные пути, опосредующие провоспалительные эффекты, уменьшает экспрессию миостатина – отрицательного регулятора мышечной массы, регулирует уровень VEGF – важнейшего фактора ангиогенеза, а также экспрессию гена TGF- $\beta$ , участвующего в процессах клеточного деления фибробластов [7, 68, 70, 265]. По данным исследований, самостоятельный протективный эффект в отношении профилактики падений достигается при ежедневном применении низких (700-1000 МЕ) и средних (1600-3200 МЕ) доз VD или достижении оптимального статуса VD у лиц с исходным D-дефицитом, что подтверждает полученные в настоящей работе результаты [137, 226].

Накапливаются научные данные, изучающие эффективность дотации VD на клинику постменопаузальных расстройств, риск формирования заболеваний, ассоциированных с постменопаузальным периодом, и качество жизни женщин [35, 66, 99, 127, 241]. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, персистенция лёгких и средней выраженности нейровегетативных расстройств определена в 56,9% и 11,1% случаев, а ВМС отметили около 1/3 женщин (35,4%). Нами продемонстрирована клиническая целесообразность применения стандартных лечебных и поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 месяцев для редукции нейровегетативных симптомов в 54,4% случаев среди обследованных женщин. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, в исследовании Пестриковой Т.Ю. и соавт. продемонстрировано достоверно более эффективное снижение нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС при сочетанном применении колекальциферола с МГТ по сравнению с использованием только МГТ у женщин раннего периода постменопаузы на фоне дефицита VD [36]. Потенциальные механизмы D-гормона в снижении интенсивности проявлений КС (приливов жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна) могут заключаться в предотвращении снижения уровней серотонина и дофамина, регуляции выработки мелатонина [84, 107, 133, 192, 197].

Установленные в настоящей работе ассоциативные связи сниженных показателей когнитивных функций у лиц с дефицитом VD, а также их улучшение в 50% случаев после проведения фармакологической коррекции колекальциферолом в течение 6 месяцев демонстрирует благоприятную нейротропную роль D-гормона. Так, возможными нейропротекторными механизмами VD признаны: нормализация нейротрофических факторов - GDNF и BDNF [40, 107, 252], подавление усиливающего нейротоксичность высокого уровня ионов кальция в мозге путем образования кальций-связывающих белков – парвальбумина D<sub>9k</sub> и кальбиндина D<sub>28k</sub>, повышение уровня глутатиона - важнейшего антиоксиданта, снижающего содержание пероксида водорода в нейронах [15].

С помощью метода бинарной логистической регрессии в нашей работе проведено математическое моделирование расчёта риска дефицита и недостаточности VD у пациенток позднего периода постменопаузы. Модель прогнозирования включает в себя следующие предикторы: возраст, ИМТ, анамнез переломов и применения профилактических доз колекальциферола (400-2000 МЕ). Чувствительность полученной модели составила 94,7% специфичность - 51,7%, AUC - 0,86, общая надёжность модели - 85,9%. Полученная модель характеризуется высокой чувствительностью, хорошей информативностью и хорошей надёжностью. Низкая специфичность может быть объяснена сравнительно низким количеством женщин, имеющих адекватный статус VD (n=29 (20,4%)), а также сходством некоторых параметров в группах.

Опираясь на вышеизложенные данные, важнейшими факторами, взаимосвязанными с дефицитом и недостаточностью VD являются пожилой возраст, повышенные показатели ИМТ, наличие анамнеза переломов и отсутствие анамнеза предшествующего применения колекальциферола в профилактических дозах за последние 6 месяцев.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин позднего периода постменопаузы установлена высокая частота идентификации дефицита и недостаточности уровня 25(OH)D сыворотки, составляющая 79,1%. Пациентки, имеющие дефицит и недостаточность VD, чаще демонстрируют сниженную способность удерживать равновесие в покое при опоре на правую ( $p=0,036$ ) и левую ( $p=0,040$ ) нижние конечности, чаще страдают АГ ( $p=0,043$ ), АО ( $p=0,015$ ), имеют более высокие показатели ОТ ( $p=0,018$ ), ОБ ( $p=0,016$ ), ИМТ ( $p=0,022$ ), индекса коморбидности Charlson ( $p=0,042$ ) по сравнению с пациентками, имеющими адекватный статус VD.

2. Пациентки, имеющие и не имеющие анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 ME) доз колекальциферола, демонстрируют сходные клинико-функциональные характеристики, но различаются зависимым от дозы более высоким уровнем обеспеченности 25(OH)D сыворотки ( $p<0,001$ ) среди принимавших VD. Тем не менее, в этой категории женщин адекватный статус VD установлен лишь в 54,5% случаев.

3. Применение рекомендованных РАЭ стандартных лечебных доз колекальциферола (7000 ME/сутки продолжительностью 4 недели при недостаточности VD и 8 недель – при дефиците VD) с переходом на поддерживающие дозы (2000 ME/сутки) колекальциферола в течение 6 месяцев способствует редукции клиники нейровегетативных менопаузальных симптомов ( $p=0,035$ ), улучшению способности удерживать равновесие в покое при опоре на правую ( $p=0,003$ ) и левую ( $p=0,038$ ) нижние конечности и достижению целевых уровней VD в 52,9% случаев.

4. Применение разработанной модели прогнозирования дефицита и недостаточности VD у пациенток поздней постменопаузы позволит с хорошей надёжностью (85,9%) предсказать вероятность сниженного сывороточного уровня 25(OH)D (чувствительность - 94,7%, специфичность - 51,7%).

5. Генотип GG полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BSMI) гена *VDR* определён в 40%, AG – в 47%, AA – в 13% случаев. Пациентки позднего периода

постменопаузы с генотипом GG характеризуются более низкими показателями индекса коморбидности Charlson ( $p=0,032$ ), обменно-эндокринных ( $p=0,011$ ) и психоэмоциональных менопаузальных расстройств ( $p=0,043$ ) по сравнению с носительницами генотипов AA/AG. Генетическим маркером увеличения показателей когнитивных функций в ответ на применение стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола определён генотип AA ( $p=0,002$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам позднего периода постменопаузы целесообразно проведение скрининга дефицита или недостаточности VD с помощью разработанной математической модели 7:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (7)$$

где  $e$  – основание натуральных логарифмов 2,71...;

$$Z = 0,121 \times \text{возраст (лет)} + 0,138 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} - 0,3063 \times \text{анамнез приёма профилактических доз (400-2000 МЕ) колекальциферола (0-нет, 1-да)} + 1,571 \times \text{анамнез переломов (0-нет, 1-да)} - 10,425.$$

Установленное значение  $P$  больше 50,0% позволяет предположить дефицит или недостаточность VD, менее 50,0% - нет.

2. Анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола обуславливает 45,5% дефицита и недостаточности VD и определяет необходимость скрининга уровня 25(OH)D у пациенток позднего периода постменопаузы с неуточнённым статусом VD.

3. Применение рекомендованных РАЭ стандартных лечебных доз (7000 МЕ/сутки продолжительностью 4 недели при недостаточности VD и 8 недель – при дефиците VD) с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола (2000 МЕ/сутки) в течение не менее 6 месяцев способствует достижению целевых значений сывороточного кальцидиола в 52,9% случаев, редукции клиники нейровегетативных расстройств менопаузы и улучшению способности удерживать равновесие в покое.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АЛТ-аланинаминотрансфераза	ОБ – окружность бёдер
АО – абдоминальное ожирение	ОЗ – общая оценка здоровья
АСТ-аспартатаминотрансфераза	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
Б – физическая боль	ОТ – окружность талии
ВАШ - Визуально-аналоговая шкала	ПЗ – психическое здоровье
ВМС – вазомоторные симптомы	ПКЗ – психологический компонент здоровья
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ПОБК – проксимальный отдел бедренной кости
ГМК – гладкомышечные клетки	ПТГ – паратиреоидный гормон
ГМК-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота	РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
Ж – жизненная активность	РФ – Российская Федерация
ИБС – ишемическая болезнь сердца	РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
ИМТ – индекс массы тела	РФЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
КС – климактерический синдром	СД – сахарный диабет
МГТ – менопаузальная гормональная терапия	СИ - силовой индекс
ММИ – модифицированный менопаузальный индекс	СКФ-скорость клубочковой фильтрации
мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота	
НГН – нарушение гликемии натощак	
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	FGF-23 – фактор роста фибробластов 23 (Fibroblast growth factor 23)
СФ – социальное функционирование	Me – медиана (Median)
ТГ - триглицериды	MMSE - краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination)
ТИА – транзиторная ишемическая атака	OR – отношение шансов (odds ratio)
УФ-В излучение - ультрафиолетовое излучение спектра В	SNP - однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism)
ФКЗ – физический компонент здоровья	VD – витамин D (Vitamin D)
ФФ – физическое функционирование	VDR- рецептор витамина D (Vitamin D receptor)
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности	VDRE - VD-чувствительный элемент» (Vitamin D response element)
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности	25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)
CI – 95% доверительный интервал (confidence interval)	1,25(OH) <sub>2</sub> D – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)
IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor-1)	
IL - интерлейкин	

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-й выпуск, доп. – Москва, 2019 // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1. – С. 1–144.
2. Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста / Ю. А. Сафонова, Е. Г. Зоткин, Г. М. Глазунова, Е. Л. Струков // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 2. – С. 184–190.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
4. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами / С. В. Юренева, Е. И. Ермакова, С. В. Павлович [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 120 с. – ISBN 978-5-9704-3815-2.
5. Волков, А. Н. Популяционно-генетическое исследование полиморфизма гена VDR / А. Н. Волков, Е. В. Цуркан // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 72–77.
6. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2009. – 527 с. – ISBN 978-5-94869-084-1.
7. Громова, О. А. Витамин D. Смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 734 с.
8. Громова, О. А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Б. Спиричев // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 12–21.

9. Доан, Т. М. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках / Т. М. Доан, В. А. Александрова, Л. П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 80–88.
10. Желтикова, Т. М. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России / Т. М. Желтикова, Д. Г. Денисов, М. А. Мокроносова // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 12. – С. 51–56.
11. Зеленская, Е. М. Генетические маркеры метаболизма витамина D и подходы к коррекции гиповитаминоза у взрослых / Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц. – DOI 10.20333/2500136-2018-6-5-11 // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 6(114). – С. 5–11.
12. Зеленцова, Л. Р. Эндотелиальная дисфункция у женщин перименопаузального возраста / Л. Р. Зеленцова, Г. Э. Кузнецов, Л. Р. Тенчурина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2022. - №3(99). - С. 19-24.
13. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода / Л. А. Озолия, Т. Н. Савченко, М. С. Сафонова, А. В. Оверко. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90 // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 84–90.
14. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), альфа-рецептора эстрогенов (ESRальфа) и альфа-1-цепи коллагена 1-го типа (COL1A1) в заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе / А. Н. Тагиева, В. П. Сметник, Г. Т. Сухих [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 90–95.
15. Калуев, А. В. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3 мини-обзор / А. В. Калуев, К. О. Еремин, П. Туохимаа // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 7. – С. 907–911.
16. Климактерический синдром / В. П. Сметник, Н. М. Ткаченко, Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко. – Москва : Медицина, 1988. – 285, [1] с. – ISBN 5-225-00198-X.
17. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН).

Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2475 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158.

18. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.]. – DOI 10.14341/probl201662460-84 // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84.

19. Козлов, А. И. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская, М. А. Негашева // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 5. – С. 60–66.

20. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.

21. Лесняк, О. М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™) / О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 23–28.

22. Майданник, В. Г. Рахит у детей: Современные аспекты / В. Г. Майданник. – Киев : [б. и.], 2006. – 116 с.

23. Майлян, Э. А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы / Э. А. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 12(261). – С. 12–21.

24. Менопауза и климактерическое состояние у женщины : клинические рекомендации : год утверждения 2021 / разработчик Российское общество акушеров-гинекологов. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2) (дата обращения: 01.11.2023).

25. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте : клинические рекомендации (протокол лечения) / Г. Т. Сухих, В. П. Сметник, Е. Н. Андреева [и др.]. – Москва : Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2015. – 49 с.

26. Мокроносова, М. А. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России / М. А. Мокроносова, Д. Г. Денисов, Т. М. Желтикова. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-12-171-176 // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 171–176.

27. Морозова, Ю. Е. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома / Ю. Е. Морозова, М. А. Тарасова. – DOI 10.17816/JOWD67374-82 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 74–82.

28. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина D и полиморфизм гена рецептора витамина D / А. М. Пальшина, С. Г. Пальшина, С. Л. Сафонова, В. Г. Пальшин. – DOI 10.25587/SVFU.2018.3(13).18855. – Текст : электронный // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – Т. 3, № 12. – С. 34–42. – URL: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_41758272\\_44576394.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_41758272_44576394.pdf) (дата обращения: 01.11.2023).

29. Наумов, А. В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? / А. В. Наумов // Трудный пациент. - 2018. – Т. 16, №3. – С. 20-27.

30. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – 2-е изд. – Москва : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313, [1] с. – (Медицина XXI века). – ISBN 978-5-373-01011-5.

31. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе / И. А. Булатова, Т. П. Шевлюкова, И. Л. Гуляева [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69 // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 15. – С. 62–69.

32. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды / Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова, И. Н. Захарова [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-12-294-303 // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 294–303.

33. Падения и патология костно-мышечной системы в старших возрастных группах / А. В. Наумов, Н. О. Ховасова, В. И. Мороз, О. Н. Ткачева. – DOI 10.17116/jnevro20201200217 / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 2. – С. 7-14.

34. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2021.10.201071 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 10. – С. 1209–1216.

35. Пестрикова, Т. Ю. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, Т. В. Ячинская // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 19–22.

36. Пестрикова, Т. Ю. Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D / Т. Ю. Пестрикова, Т. В. Ячинская. – DOI 10.26442/20751753.2020.6.200333 // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 38–44.

37. Подзолков, В. И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология / В. И. Подзолков, А. Е. Покровская, О. И. Панасенко. – DOI 10.26442/terarkh2018909144-150 // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 144–150.

38. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга / А. А. Новик, Т. И. Ионова, Б. Гандек [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 4. – С. 22–31.

39. Полиморфизмы BsmI, ApaI, TaqI и FokI гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста



/ Т. Л. Каронова, О. Д. Беляева, А. А. Быстрова [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567 // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 557–567.

40. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга обзор / Н. К. Попова, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 449–459.

41. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, И. Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 3–7.

42. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп Московского региона / С. А. Бутрова, М. А. Берковская, Ф. Х. Дзгоева, К. А. Комшилова // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 28–33.

43. Результаты многоцентрового исследования "РОДНИЧОК" по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 62–67.

44. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом : клинические рекомендации : [разработанные по поручению Минздрава РФ]. – Москва, 2013. – 42 с. – Текст : электронный // Официальный сайт Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. – URL: [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc) (дата обращения: 22.03.2021).

45. Риск развития атеросклероза и остеопороза у женщин с синдромом постовариэктомии на фоне заместительной гормональной терапии / Е. Ю. Майчук, И. В. Воеводина, И. А. Макарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, №8. – С. 75-79.

46. Роль витамина D и его рецептора в регуляции механизмов иммунного воспаления у больных ишемической болезнью сердца / О. А. Беркович, Ж. И.

Ионова, Ц. Ду, О. Д. Беляева. – DOI 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14 // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 6. – С. 5–14.

47. Российские клинические рекомендации. Ревматология / З. С. Алекберова, Е. Н. Александрова, Л. И. Алексеева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 456 с. – ISBN 978-5-9704-4261-6.

48. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. – 784 с. – ISBN 5-89481-395-6.

49. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. – Москва : Мед. информ. агентство, 1997. – 765 с., [2] л. – ISBN 5-89481-008-6.

50. Связь дефицита витамина D с риском метаболического синдрома у лиц пожилого возраста / Ю. В. Татаринцева, Л. В. Васильева, Е. В. Гостева [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2021.3.115-121 // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 3(45). – С. 115–121.

51. Сметник, В. П. Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология / В. П. Сметник // Доктор.Ру. – 2014. – № 12(100). – С. 13–16.

52. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D / С. В. Хабаров, Н. А. Вислоцкий, О. В. Денисова, Д. Г. Навасардянц. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-54-58 // Медицинский алфавит. – 2020. – № 5. – С. 54–58.

53. Сравнительный анализ частот генотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Гродненского региона / Л. В. Янковская, Е. А. Аксенова, В. А. Снежицкий [и др.]. – DOI 10.25298/2221-8785-2017-15-3-338-343 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 338–343.

54. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4076 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201–250.

55. Суплотова, Л. А. Статус витамина D у жителей Тюменского региона / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Л. Я. Рожинская. – DOI 10.14341/omet10162 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 69–74.

56. Толстов, С. Н. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений / С. Н. Толстов, И. А. Салов, А. П. Ребров // Фарматека. – 2017. – № 3(336). – С. 36–40.

57. Торопцова, Н. В. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция / Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская, Л. И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 43, № 1. – С. 36–39.

58. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D / О. Д. Беляева, Ц. Ду, Ж. И. Ионова [и др.]. – DOI 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51 // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 41–51.

59. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции / Р. З. Нурлыгаянов, Э. Р. Сыртланов, Т. Б. Минасов, И. В. Борисов // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 7–9.

60. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская [и др.]. – DOI 10.14341/probl2017636392-426 // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392–426.

61. Шалина, М. А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста / М. А. Шалина. – DOI 10.17816/JOWD68381-88 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 81–88.

62. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г. Я. Шварц // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 477–486.

63. Шварц, Г. Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы / Г. Я. Шварц // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 10. – С. 660–669.
64. Юренева, С. В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21–27.
65. Янковская, Л. В. Взаимосвязь уровня витамина D с активностью ренина плазмы у пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, В. И. Новогран. – DOI 10.18821/0023-2149-2017-95-9-803-809 // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 803–809.
66. Ячинская, Т. В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра / Т. В. Ячинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 28–31.
67. 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh, S. Weng, S. K. Felton [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070 // Circulation. – 2009. – Vol. 120, iss. 8. – Pp. 687–698.
68. 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub> stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells / L. A. Garcia, K. K. King, M. G. Ferrini [et al.]. – DOI 10.1210/en.2011-0159 // Endocrinology. – 2011. – Vol. 152, iss. 8. – Pp. 2976–2986.
69. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y. C. Li, J. Kong, M. Wei [et al.]. – DOI 10.1172/JCI15219 // The Journal of clinical investigation. – 2002. – Vol. 110, iss. 2. – Pp. 229–238.
70. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter / A. Cardus, S. Panizo, M. Encinas [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.020 // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 204, iss. 1. – Pp. 85–89.

71. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates leptin expression in mouse adipose tissue / J. Kong, Y. Chen, G. Zhu [et al.]. – DOI 10.1530/JOE-12-0344 // The Journal of endocrinology. – 2013. – Vol. 216, iss. 2. – Pp. 265–271.

72. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and 24R,25-dihydroxyvitamin D(3) modulate growth plate chondrocyte physiology via protein kinase C-dependent phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase / Z. Schwartz, H. Ehland, V. L. Sylvia [et al.]. – DOI 10.1210/endo.143.7.8889 // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143, iss. 7. – Pp. 2775–2786.

73. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action / H. Shi, A. W. Norman, W. H. Okamura [et al.]. – DOI 10.1096/fj.01-0584fje // FASEB journal. – 2001. – Vol. 15, iss. 14. – Pp. 2751–2753.

74. 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes / H. Shi, A. W. Norman, W. H. Okamura [et al.]. – DOI 10.1096/fj.02-0255fje // FASEB journal. – 2002. – Vol. 16, iss. 13. – Pp. 1808–1810.

75. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promote the differentiation of human subcutaneous preadipocytes / H. Nimitphong, M. F. Holick, S. K. Fried, M. J. Lee. – Text : electronic // PloS one. – 2012. – Vol. 7, iss. 12. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052171>. – Date of publication: 18.12.2012.

76. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds / D. Somjen, Y. Weisman, F. Kohen [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70 // Circulation. – 2005. – Vol. 111, iss. 13. – Pp. 1666–1671.

77. A Narrative Review of the Evidence for Variations in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Thresholds for Optimal Health / W. B. Grant, F. Al Anouti, B. J. Boucher [et al.]. – DOI 10.3390/nu14030639. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, iss. 3. – Pp. 639. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14030639>. – Date of publication: 02.02.2022.

78. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006 // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 150, iss. 9. – Pp. 604–612.
79. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie. – DOI 10.1016/0021-9681(87)90171-8 // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40, iss. 5. – Pp. 373–383.
80. A randomized study on the effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women / L. Ceglia, S. Niramitmahapanya, M. da Silva Morais [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-2820 // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – Vol. 98, iss. 12. – Pp. E1927–E1935.
81. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission / J. M. Guralnik, E. M. Simonsick, L. Ferrucci [et al.]. – DOI 10.1093/geronj/49.2.m85 // *Journal of gerontology*. – 1994. – Vol. 49, iss. 2. – Pp. 85–94.
82. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide / J. Hilger, A. Friedel, R. Herr [et al.]. – DOI 10.1017/S0007114513001840 // *The British journal of nutrition*. – 2014. – Vol. 111, iss. 1. – Pp. 23–45.
83. Abbas, M. A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue / M. A. Abbas. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004 // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2017. – Vol. 165, pt B. – Pp. 369–381.
84. Abboud, M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies / M. Abboud. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14051076>. – Date of publication: 03.03.2022.
85. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study / S. Cheng, J. M. Massaro, C. S. Fox [et al.]. – DOI 10.2337/db09-1011 // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, iss. 1. – Pp. 242–248.

86. Al-Shanti, N. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent transcriptional pathways: potential mediators of skeletal muscle growth and development / N. Al-Shanti, C. E. Stewart. – DOI 10.1111/j.1469-185X.2009.00090.x // Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society. – 2009. – Vol. 84, iss. 4. – Pp. 637-652.
87. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D<sub>3</sub> / A. Nykjaer, D. Dragun, D. Walther [et al.]. – DOI 10.1016/s0092-8674(00)80655-8 // Cell. – 1999. – Vol. 96, iss. 4. – Pp. 507–515.
88. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial / K. M. Sanders, A. L. Stuart, E. J. Williamson [et al.]. – doi:10.1001/jama.2010.594. // JAMA. – 2010. – Vol. 303, iss. 18. – Pp. 1815–1822.
89. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia / V. Siriatt, M. S. Salerno, C. Berry [et al.]. – DOI 10.1038/sj.mt.6300182 // Molecular therapy. – 2007. – Vol. 15, iss. 8. – Pp. 1463–1470.
90. Association between Polymorphisms in Vitamin D Pathway-Related Genes, Vitamin D Status, Muscle Mass and Function: A Systematic Review / E. Krasniqi, A. Boshnjaku, K. H. Wagner, B. Wessner. – DOI 10.3390/nu13093109. – Text : electronic // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu13093109>. – Date of publication: 04.09.2021.
91. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, V. Colpani [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0157417. – Text : electronic // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>. – Date of publication: 17.01.2016.
92. Bikle, D. D. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review / D. D. Bikle, S. Patzek, Y. Wang. – DOI 10.1016/j.bonr.2018.02.004. – Text : electronic // Bone reports. – 2018. – Vol. 8. – Pp. 255–267. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.02.004>. – Date of publication: 26.02.2018.
93. Bikle, D. D. Vitamin D and bone / D. D. Bikle. – DOI 10.1007/s11914-012-0098-z. – Text : electronic // Current osteoporosis reports. – 2012. – Vol. 10, iss. 2. – Pp.

151–159. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11914-012-0098-z>. – Date of publication: 29.04.2012.

94. Bikle, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications / D. D. Bikle. – DOI 10.1016/j.chembiol.2013.12.016 // *Chemistry and biology*. – 2014. – Vol. 21, iss. 3. – Pp. 319–329.

95. Bikle, D. D. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action / D. D. Bikle. – Text : electronic // Endotext : online resource on endocrine disease / ed. K. R. Feingold [et al.]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>. – Date of publication: 31.12.2021.

96. Bislev, L. S. Vitamin D and Muscle Health: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / L. S. Bislev, D. Grove-Laugesen, L. Rejnmark. – DOI 10.1002/jbmr.4412 // *Journal of bone and mineral research*. – 2021. – Vol. 36, iss. 9. – Pp. 1651–1660.

97. BsmI, Apal and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor gene (VDR) and association with lumbar spine pathologies: an Italian case-control study / A. Colombini, M. Brayda-Bruno, G. Lombardi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0155004. – Text : electronic // *PLoS one*. – 2016. – Vol. 11, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155004>. – Date of publication: 05.05.2016.

98. Buitrago, C. The tyrosine kinase c-Src is required for 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> signalling to the nucleus in muscle cells / C. Buitrago, R. Boland, A. R. de Boland. – DOI 10.1016/s0167-4889(01)00142-2 // *Biochimica et biophysica acta*. – 2001. – Vol. 1541, iss. 3. – Pp. 179–187.

99. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: Results of the Women's Health Initiative Trial / E. S. LeBlanc, H. Hedlin, F. Qin [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2015.04.007 // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81, iss. 3. – Pp. 377–383.

100. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice / C. Zhou, F. Lu, K. Cao [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2008.101 // *Kidney international*. – 2008. – Vol. 74, iss. 2. – Pp. 170–179.



101. Calmodulin-Binding Proteins in Muscle: A Minireview on Nuclear Receptor Interacting Protein, Neurogranin, and Growth-Associated Protein 43 / F. Moradi, E. N. Copeland, R. W. Baranowski [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21031016. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21031016>. – Date of publication: 04.02.2020.

102. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a "treat-to-target" paradigm to guide vitamin D supplementation? / N. Binkley, J. Lappe, R. J. Singh [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-014-3010-0 // Osteoporosis international. – 2015. – Vol. 26, iss. 5. – Pp. 1655–1660.

103. Capiati, D. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells / D. Capiati, S. Benassati, R. L. Boland. – DOI 10.1002/jcb.10191 // Journal of cellular biochemistry. – 2002. – Vol. 86, iss. 1. – Pp. 128–135.

104. Cashman, K. D. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data / K. D. Cashman. – DOI 10.1530/EC-21-0282. – Text : electronic // Endocrine connections. – 2022. – Vol. 11, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0282>. – Date of publication: 11.01.2022.

105. Cashman, K. D. The role of vitamers and dietary-based metabolites of vitamin D in prevention of vitamin D deficiency / K. D. Cashman. – DOI 10.3402/fnr.v56i0.5383. – Text : electronic // Food and nutrition research. – 2012. – Vol. 56. – URL: <https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.5383>. – Date of publication: 02.04.2012.

106. Casper, R. F. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism / R. F. Casper, S. S. Yen. – DOI 10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x // Clinical endocrinology. – 1985. – Vol. 22, iss. 3. – Pp. 293–312.

107. Cass, W. A. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine / W. A. Cass, M. P. Smith, L. E. Peters. – DOI 10.1196/annals.1369.023 // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 1074. – Pp. 261–271.

108. Cell type-specific genetic regulation of gene expression across human tissues / S. Kim-Hellmuth, F. Aguet, M. Oliva [et al.]. – DOI 10.1126/science.aaz8528.

– Text : electronic // Science. – 2020. – Vol. 369, iss. 6509. – URL:  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz8528>. – Date of publication: 11.09.2020.

109. Cheema, C. Effects of estrogen on circulating "free" and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women / C. Cheema, B. F. Grant, R. Marcus. – DOI 10.1172/JCI113915 / The Journal of clinical investigation. – 1989. – Vol. 83, iss. 2. – Pp. 537–542.

110. Chen, C. Modulation of intestinal vitamin D receptor by ovariectomy, estrogen and growth hormone / C. Chen, K. A. Noland, D. N. Kalu. – DOI 10.1016/s0047-6374(97)00094-8 // Mechanisms of ageing and development. – 1997. – Vol. 99, iss. 2. – Pp. 109–122.

111. Chen, S. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity / S. Chen, C. S. Law, D. G. Gardner. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2009.11.002 // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2010. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 135–141.

112. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells / J. M. Blumberg, I. Tzamelis, I. Astapova [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M510343200 // The Journal of biological chemistry. – 2006. – Vol. 281, iss. 16. – Pp. 11205–11213.

113. Consensus statement from 2<sup>nd</sup> International Conference on Controversies in Vitamin D / A. Giustina, R. A. Adler, N. Binkley [et al.]. – DOI 10.1007/s11154-019-09532-w // Reviews in endocrine and metabolic disorders. – 2020. – Vol. 21, iss. 1. – Pp. 89–116.

114. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin / N. A. Morrison, R. Yeoman, P. J. Kelly, J. A. Eisman. – DOI 10.1073/pnas.89.15.6665 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1992. – Vol. 89, iss. 15. – Pp. 6665–6669.

115. Costa, E. M. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells / E. M. Costa, H. M. Blau, D. Feldman. – DOI 10.1210/endo-119-5-2214 // Endocrinology. – 1986. – Vol. 119, iss. 5. – Pp. 2214–2220.

116. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia / A. J. Cruz-Jentoft, A. A. Sayer. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. – Text : electronic // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393, iss. 10191. – Pp. 2636–2646. – URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9). – Date of publication: 29.06.2019.

117. de Jongh, R. T. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults / R. T. de Jongh, N. M. van Schoor, P. Lips. – DOI 10.1016/j.mce.2017.06.005 // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2017. – Vol. 453. – Pp. 144–150.

118. Decker, C. J. Diversity of cytoplasmic functions for the 3' untranslated region of eukaryotic transcripts / C. J. Decker, R. Parker. – DOI 10.1016/0955-0674(95)80094-8 // *Current opinion in cell biology*. – 1995. – Vol. 7, iss. 3. – Pp. 386–392.

119. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/72.3.690 // *The American journal of clinical nutrition*. – 2000. – Vol. 72, iss. 3. – Pp. 690–693.

120. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase / J. B. Cheng, D. L. Motola, D. J. Mangelsdorf, D. W. Russell. – DOI 10.1074/jbc.M307028200 // *The Journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278, iss. 39. – Pp. 38084–38093.

121. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial / A. Shirvani, T. A. Kalajian, A. Song, M. F. Holick. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>. – Date of publication: 27.11.2019.

122. Drittanti, L. Stimulation of calmodulin synthesis in proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 / L. Drittanti, A. R. de Boland, R. Boland. – DOI 10.1016/0303-7207(90)90116-p // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1990. – Vol. 74, iss. 2. – Pp. 143–153.

123. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors / E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin [et al.]. – DOI 10.1097/AOG.0b013e318214f0de // *Obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 117, iss. 5. – Pp. 1095–1104.

124. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers / I. G. de Medeiros Cavalcante, A. S. Silva, M. J. Costa [et al.]. – DOI 10.1016/j.exger.2015.03.011 // *Experimental gerontology*. – 2015. – Vol. 66. – Pp. 10–16.

125. Effectiveness of Calcifediol in Improving Muscle Function in Post-Menopausal Women: A Prospective Cohort Study / G. Iolascon, A. Moretti, A. de Sire [et al.]. – DOI 10.1007/s12325-017-0492-0. – Text : electronic // *Advances in therapy*. – 2017. – Vol. 34, iss. 3 – Pp. 744–752. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0492-0>. – Date of publication: 15.02.2017.

126. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and vitamin D<sub>3</sub> on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells / R. M. Pojednic, L. Ceglia, K. Olsson [et al.]. – DOI 10.1007/s00223-014-9932-x. – Text : electronic // *Calcified tissue international*. – 2015. – Vol. 96, iss. 3. – Pp. 256–263. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9932-x>. – Date of publication: 06.12.2014.

127. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study / A. F. Polisseni, A. T. Andrade, L. C. Ribeiro [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2012.11.001 // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 74, iss. 2. – Pp. 172–178.

128. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D / A. G. Need, H. A. Morris, M. Horowitz, C. Nordin. – DOI 10.1093/ajcn/58.6.882 // *The American journal of clinical nutrition*. – 1993. – Vol. 58, iss. 6. – Pp. 882–885.

129. Engelsen, O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status / O. Engelsen. – DOI 10.3390/nu2050482. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 2, iss. 5. – Pp. 482–495. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu2050482>. – Date of publication: 04.05.2010.

130. Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa / Y. Liel, S. Shany, P. Smirnoff, B. Schwartz. –

DOI 10.1210/endo.140.1.6408 // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140, iss. 1. – Pp. 280–285.

131. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol. 96, iss. 7. – Pp. 1911–1930.

132. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin-D - relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> and intestinal vitamin-D receptor concentrations in normal women / P. R. Ebeling, M. E. Sandgren, E. P. DiMagno [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.75.1.1320048 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1992. – Vol. 75, iss. 1. – Pp. 176–182.

133. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats / W. A. Cass, L. E. Peters, A. M. Fletcher, D. M. Yurek. – DOI 10.1016/j.neuint.2011.11.010 // Neurochemistry international. – 2012. – Vol. 60, iss. 2. – Pp. 186–191.

134. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall [et al.]. – DOI 10.1097/gme.0b013e31824d8f40 // Menopause. – 2012. – Vol. 19, iss. 4. – Pp. 387–395.

135. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) / M. R. Soules, S. Sherman, E. Parrott [et al.]. – DOI 10.1016/s0015-0282(01)02909-0 // Fertility and sterility. – 2001. – Vol. 76, iss. 5. – Pp. 874–878.

136. Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase / D. Zehnder, R. Bland, M. C. Williams [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.86.2.7220 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – Vol. 86, iss. 2. – Pp. 888–894.

137. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials / H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H. B. Staehelin [et al.]. – Text : electronic // BMJ. – 2009. – Vol. 339. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>. – Date of publication: 01.10.2009.

138. Falls, elderly women and the cold / A. J. Campbell, G. F. Spears, M. J. Borrie, J. L. Fitzgerald. – DOI 10.1159/000212954 // Gerontology. – 1988. – Vol. 34, iss. 4. – Pp. 205–208.

139. Fetahu, I. S. Vitamin D and the epigenome / I. S. Fetahu, J. Höbaus, E. Kállay. – DOI 10.3389/fphys.2014.00164. – Text : electronic // Frontiers in physiology. – 2014. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00164>. – Date of publication: 29.04.2014.

140. Fleet, J. C. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? / J. C. Fleet. – DOI 10.1093/jn/134.12.3215 // The Journal of nutrition. – 2004. – Vol. 134, iss. 12. – Pp. 3215–3218.

141. Fleet, J. C. Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption / J. C. Fleet. – DOI 10.3390/nu14163351. – Text : electronic // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, iss. 16. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14163351>. – Date of publication: 16.08.2022.

142. Folstein, M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh. – DOI 10.1016/0022-3956(75)90026-6 // Journal of psychiatric research. – 1975. – Vol. 12, iss. 3. – Pp. 189–198.

143. Freedman, R. R. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes / R. R. Freedman, W. Krell. – DOI 10.1016/s0002-9378(99)70437-0 // American journal of obstetrics and gynecology. – 1999. – Vol. 181, iss. 1. – Pp. 66–70.

144. Freeman, E. W. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review / E. W. Freeman, K. Sherif. – DOI 10.1080/13697130601181486 // Climacteric. – 2007. – Vol. 10, iss. 3. – Pp. 197–214.

145. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene / G. K. Whitfield, L. S. Remus, P. W. Jurutka [et al.]. – DOI 10.1016/s0303-7207(01)00406-3 // Molecular and cellular endocrinology. – 2001. – Vol. 177, iss. 1-2. – Pp. 145–159.

146. Gallagher, J. C. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women / J. C. Gallagher, V. Yalamanchili, L. M. Smith. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003 // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2013. – Vol. 136. – Pp. 195–200.

147. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A. G. Uitterlinden, Y. Fang, J. B. J. Van Meurs [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2004.05.014 // Gene. – 2004. – Vol. 338, iss. 2. – Pp. 143–156.

148. Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation / M. O. Elnenaei, R. Chandra, T. Mangion, C. Moniz. – DOI 10.1017/S0007114510003065 // The British journal of nutrition. – 2011. – Vol. 105, iss. 1. – Pp. 71–79.

149. Glisson, F. De rachitide sive Morbo puerili, qui vulgò The Rickets dicitur : tractatus / Francis Glisson. – Londini : Typis G. Du-Gardi, Impensis L. Sadler, & R. Beaumont, 1650. – 416 p.

150. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants / A. Cui, T. Zhang, P. Xiao [et al.]. – Text : electronic // Frontiers in nutrition. – 2023. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1070808>. – Date of publication: 17.03.2023.

151. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis / T. Hagenau, R. Vest, T. N. Gissel [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-008-0626-y // Osteoporosis international. – 2009. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 133–140.

152. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D / A. Mithal, D. A. Wahl, J. P. Bonjour [et al.] // Osteoporosis international. – 2009. – Vol. 20, iss. 11. – Pp. 1807–1820.

153. Hajhashemy, Z. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, S. Foshati, P. Saneei. – DOI 10.1093/nutrit/nuab070 // Nutrition Reviews. – 2022. – Vol. 80, iss. 5. – Pp. 1105–1117.

154. Halfon, M. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty / M. Halfon, O. Phan, D. Teta. – Text : electronic // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://doi.org/10.1155/2015/953241>. – Date of publication: 27.04.2015.

155. Hamilton, B. Vitamin D and human skeletal muscle / B. Hamilton. – DOI 10.1111/j.1600-0838.2009.01016.x // *Scandinavian journal of medicine and science in sports*. – 2010. – Vol. 20, iss. 2. – Pp. 182–190.

156. Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women / H. M. Macdonald, A. D. Wood, L. S. Aucott [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.1959 // *Journal of bone and mineral research*. – 2013. – Vol. 28, iss. 10. – Pp. 2202–2213.

157. Holick, M. F. Age, vitamin D, and solar ultraviolet / M. F. Holick, L. Y. Matsuoka, J. Wortsman. – DOI 10.1016/s0140-6736(89)91124-0 // *Lancet*. – 1989. – Vol. 2, iss. 8671. – Pp. 1104–1105.

158. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick. – DOI 10.1056/NEJMra070553 // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357, iss. 3. – Pp. 266–281.

159. Holick, M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M. F. Holick, T. C. Chen. – DOI 10.1093/ajcn/87.4.1080S // *The American journal of clinical nutrition*. – 2008. – Vol. 87, iss. 4. – Pp. 1080S–1086S.

160. Hyppönen, E. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors / E. Hyppönen, C. Power. – DOI 10.1093/ajcn/85.3.860 // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – Vol. 85, iss. 3. – Pp. 860–868.

161. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> which mediates rapid activation of protein kinase C / I. Nemere, Z. Schwartz, H. Pedrozo [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.1998.13.9.1353 // *Journal of bone and mineral research*. – 1998. – Vol. 13, iss. 9. – Pp. 1353–1359.



162. Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> receptor in target cells / T. L. Clemens, K. P. Garrett, X. Y. Zhou [et al.]. – DOI 10.1210/endo-122-4-1224 // *Endocrinology*. – 1988. – Vol. 122, iss. 4. – Pp. 1224–1230.

163. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue / H. A. Bischoff, M. Borchers, F. Gudat [et al.]. – DOI 10.1023/a:1017535728844 // *The Histochemical journal*. – 2001. – Vol. 33, iss. 1. – Pp. 19–24.

164. Intensity of menopausal symptoms and quality of life in climacteric women / Z. C. Szadowska-Szlachetka, E. Stasiak, A. Leziak [et al.]. – DOI 10.5114/pm.2019.93113 // *Przegląd menopauzalny*. – 2019. – Vol. 18, iss. 4. – Pp. 217–221.

165. Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms / S. J. Van Cromphaut, K. Rummens, I. Stockmans [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.2003.18.10.1725 // *Journal of bone and mineral research*. – 2003. – Vol. 18, iss. 10. – Pp. 1725–1736.

166. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins / K. E. Wong, F. L. Szeto, W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1152/ajpendo.90763.2008. – Text : electronic // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2009. – Vol. 296, iss. 4. – Pp. E820–E828. – URL: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90763.2008>. – Date of publication: 01.04.2009.

167. Is grip strength a useful single marker of frailty? / H. Syddall, C. Cooper, F. Martin [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afg111 // *Age and ageing*. – 2003. – Vol. 32, iss. 6. – Pp. 650–656.

168. Kong, J. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells / J. Kong, Y. C. Li. – DOI 10.1152/ajpendo.00410.2005 // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. – 2006. – Vol. 290, iss. 5. – Pp. E916–E924.

169. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptin-deficient, ob/ob mice / A. Matsunuma,

T. Kawane, T. Maeda [et al.]. – DOI 10.1210/en.2003-1010 // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, iss. 3. – Pp. 1367–1375.

170. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthesis in leptin-deficient mice / K. Tsuji, T. Maeda, T. Kawane [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.65 // *Journal of bone and mineral research*. – 2010. – Vol. 25, iss. 8. – Pp. 1711–1723.

171. Levey, A. S. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions / A. S. Levey, L. A. Stevens. – DOI 10.1053/j.ajkd.2010.02.337 // *American journal of kidney diseases*. – 2010. – Vol. 55, iss. 4. – Pp. 622–627.

172. Lifetime serum concentration of 25-hydroxyvitamin D 25(OH) is associated with hand grip strengths: insight from a Mendelian randomisation / M. Mazidi, I. G. Davies, P. Penson [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afac079. – Text : electronic // *Age and ageing*. – 2022. – Vol. 51, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac079>. – Date of publication: 01.04.2022.

173. Lila, D. Induction of a calbindin-D9K-like protein in avian muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> / D. Lila, Z. Susana, B. Ricardo // *Biochemistry and Molecular Biology International*. – 1994. – Vol. 32, iss. 5. – Pp. 859–867.

174. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation / E. B. Gold, A. Colvin, N. Avis [et al.]. – DOI 10.2105/AJPH.2005.066936 // *American journal of public health*. – 2006. – Vol. 96, iss. 7. – Pp. 1226–1235.

175. Lower Extremity Function in Persons Over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability / J. M. Guralnik, L. Ferrucci, E. M. Simonisk [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199503023320902 // *The New England journal of medicine*. – 1995. – Vol. 332, iss. 9. – Pp. 556–561.

176. MacLaughlin, J. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub> / J. MacLaughlin, M. F. Holick. – DOI 10.1172/JCI112134 // *The Journal of clinical investigation*. – 1985. – Vol. 76, iss. 4. – Pp. 1536–1538.

177. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology / A. Caniggia, F. Lorè, G. di Cairano, R. Nuti. – DOI 10.1016/0022-4731(87)90154-3 // *Journal of steroid biochemistry*. – 1987. – Vol. 27, iss. 4-6. – Pp. 815–824.

178. Matsunuma, A. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor / A. Matsunuma, N. Horiuchi. – DOI 10.1016/j.abb.2007.02.031 // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2007. – Vol. 463, iss. 1. – Pp. 118–127.

179. McPherron, A. C. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member / A. C. McPherron, A. M. Lawler, S. J. Lee. – DOI 10.1038/387083a0 // *Nature*. – 1997. – Vol. 387, iss. 6628. – Pp. 83–90.

180. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? / D. F. Archer, D. W. Sturdee, R. Baber [et al.]. – DOI 10.3109/13697137.2011.608596 // *Climacteric*. – 2011. – Vol. 14, iss. 5. – Pp. 515–528.

181. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 / G. J. Atkins, P. H. Anderson, D. M. Findlay [et al.]. – DOI 10.1016/j.bone.2007.02.024 // *Bone*. – 2007. – Vol. 40, iss. 6. – Pp. 1517–1528.

182. Mishra, G. D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study / G. D. Mishra, D. Kuh. – DOI 10.1136/bmj.e402. – Text : electronic // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.e402>. – Date of publication: 08.02.2012.

183. Moor, M. B. Ways of calcium reabsorption in the kidney / M. B. Moor, O. Bonny. – DOI 10.1152/ajprenal.00273.2015. – Text : electronic // *American journal of physiology. Renal physiology*. – 2016. – Vol. 310, iss. 11. – Pp. F1337–F1350. – URL: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00273.2015>. – Date of publication: 01.01.2016.

184. Moulas, A. N. Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes / A. N. Moulas, M. Vaiou. – DOI 10.1016/j.jbiotec.2018.08.010 // *Journal of biotechnology*. – 2018. – Vol. 285. – Pp. 91–101.

185. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium / O. H. Sørensen, B. Lund, B. Saltin [et al.]. – DOI 10.1042/cs0560157 // *Clinical science*. – 1979. – Vol. 56, iss. 2. – Pp. 157–161.

186. Nimitphong, H. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions / H. Nimitphong, E. Park, M. J. Lee. – DOI 10.4162/nrp.2020.14.6.553. – Text : electronic // *Nutrition research and practice*. – 2020. – Vol. 14, iss. 6. – Pp. 553–567. – URL: <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.6.553>. – Date of publication: 05.08.2020.

187. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman. – DOI 10.1093/ajcn/88.2.491S // *The American journal of clinical nutrition*. – 2008. – Vol. 88, iss. 2. – Pp. 491S–499S.

188. Norman, P. E. Vitamin D and cardiovascular disease / P. E. Norman, J. T. Powell. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241 // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114, iss. 2. – Pp. 379–393.

189. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2000. – 252 p. – ISBN 9241208945. – Text : electronic // IRIS.Институциональное хранилище для обмена информацией / WHO. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/42330> (дата обращения: 01.11.2023).

190. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D / J. D. Roizen, C. Long, A. Casella [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.3686 // *Journal of bone and mineral research*. – 2019. – Vol. 34, iss. 6. – Pp. 1068–1073.

191. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues / M. S. Elkhwanky, O. Kummu, T. T. Piltonen [et al.]. – DOI 10.1002/jbm4.10397. – Text : electronic // *JBMR Plus*. – 2020. – Vol. 4, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10397>. – Date of publication: 26.08.2020.

192. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines / M. S. Sabir, M. R. Haussler, S. Mallick [et

al.]. – DOI 10.1186/s12263-018-0605-7. – Text : electronic // Genes and nutrition. – 2018. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0605-7>. – Date of publication: 11.07.2018.

193. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care / H. Hin, J. Tomson, C. Newman [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3833-y // Osteoporosis international. – 2017. – Vol. 28, iss. 3. – Pp. 841–851.

194. Osteomalacia: a common disease in elderly women / J. Chalmers, W. D. Conacher, D. L. Gardner, P. J. Scott // The Journal of bone and joint surgery. British volume. – 1967. – Vol. 49, iss. 3. – Pp. 403–423.

195. Osteomalacic myopathy / S. Yoshikawa, T. Nakamura, H. Tanabe, T. Imamura. – DOI 10.1507/endocrj1954.26.supplement\_65 // Endocrinologia Japonica. – 1979. – Vol. 26, suppl. – Pp. 65–72.

196. Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells / N. J. Horwood, J. Elliott, T. J. Martin, M. T. Gillespie. – DOI 10.1210/endo.139.11.6433 // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139, iss. 11. – Pp. 4743–4746.

197. Patrick, R. P. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism / R. P. Patrick, B. N. Ames. – DOI 10.1096/fj.13-246546 // FASEB journal. – 2014. – Vol. 28, iss. 6. – Pp. 2398–2413.

198. Peng, L. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter / L. Peng, P. J. Malloy, D. Feldman. – DOI 10.1210/me.2003-0344 // Molecular endocrinology. – 2004. – Vol. 18, iss. 5. – Pp. 1109–1119.

199. Pfeifer, M. Vitamin D and Muscle Function / M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne. – DOI 10.1007/s001980200012 // Osteoporosis international. – 2002. – Vol. 13, iss. 3. – Pp.187–194.

200. Phenome-wide Mendelian randomization study evaluating the association of circulating vitamin D with complex diseases / J. J. Xu, X. B. Zhang, W. T. Tong [et al.]. – DOI 10.3389/fnut.2023.1108477. – Text : electronic // Frontiers in nutrition. – 2023. –

Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1108477>. – Date of publication: 29.03.2023.

201. Pike, J. W. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> / J. W. Pike, M. B. Meyer. – DOI 10.1016/j.rdc.2012.03.004 // Rheumatic diseases clinics of North America. – 2012. – Vol. 38, iss. 1. – Pp. 13–27.

202. Pike, J. W. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) / J. W. Pike, M. B. Meyer. – DOI 10.1016/j.ecl.2010.02.007 // Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2010. – Vol. 39, iss. 2. – Pp. 255–269.

203. Pinkerton, J. V. Vasomotor symptoms in menopause: where we've been and where we're going / J. V. Pinkerton, A. S. Zion. – DOI 10.1089/jwh.2006.15.135 // Journal of women's health. – 2006. – Vol. 15, iss. 2. – Pp. 135–145.

204. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.]. – DOI 10.5603/ep.2013.0012 // Endokrynologia Polska. – 2013. – Vol. 64, iss. 4. – Pp. 319–327.

205. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N. A. Morrison, J. C. Qi, A. Tokita [et al.]. – DOI 10.1038/367284a0 // Nature. – 1994. – Vol. 367, iss. 6460. – Pp. 284–287.

206. Presence of a 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> receptor in chick skeletal muscle myoblasts / R. Boland, A. Norman, E. Ritz, W. Hasselbach. – DOI 10.1016/0006-291x(85)91679-1 // Biochemical and biophysical research communications. – 1985. – Vol. 128, iss. 1. – Pp. 305–311.

207. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / M. C. Chapuy, P. Preziosi, M. Maamer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0781.1997.tb00110.x // Osteoporosis international. – 1997. – Vol. 7, iss. 5. – Pp. 439–443.

208. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy

use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65 / M. S. Hunter, A. Gentry-Maharaj, A. Ryan [et al.]. – DOI 10.1111/j.1471-0528.2011.03166.x // BJOG. – 2012. – Vol. 119, iss. 1. – Pp. 40–50.

209. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia / V. Siriatt, L. Platt, M. S. Salerno [et al.]. – DOI 10.1002/jcp.20778 // Journal of cellular physiology. – 2006. – Vol. 209, iss. 3. – Pp. 866–873.

210. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study / Y. Fang, J. B. van Meurs, A. d'Alesio [et al.]. – DOI 10.1086/497438 // American journal of human genetics. – 2005. – Vol. 77, iss. 5. – Pp. 807–823.

211. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D. E. Prosser, G. Jones. – DOI 10.1016/j.tibs.2004.10.005 // Trends in biochemical sciences. – 2004. – Vol. 29, iss. 12. – Pp. 664–673.

212. Rapkin, A. J. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment / A. J. Rapkin. – DOI 10.1016/j.ajog.2006.05.056 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Vol. 196, iss. 2. – Pp. 97–106.

213. Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase / J. S. Adams, B. Rafison, S. Witzel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.12.009 // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2014. – Vol. 144, pt. A. – Pp. 22–27.

214. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells / L. A. Gilad, T. Bresler, J. Gnainsky [et al.]. – DOI 10.1677/joe.1.05770 // The Journal of endocrinology. – 2005. – Vol. 185, iss. 3. – Pp. 577–592.

215. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography / M. El Mokadem, H. Boshra, E. Abd, A. S. El Hameed. – DOI 10.1016/j.arteri.2021.02.008 // Clínica e investigación en arteriosclerosis. – 2021. – Vol. 33, iss. 6. – Pp. 282–288.

216. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity / A. T. McGill, J. M.

Stewart, F. E. Lithander [et al.]. – DOI 10.1186/1475-2891-7-4. – Text : electronic // Nutrition journal. – 2008. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>. – Date of publication: 28.01.2008.

217. Saccone, D. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics / D. Saccone, F. Asani, L. Bornman // Gene. – 2015. – Vol. 561, iss. 2. – Pp. 171–180.

218. Saponaro, F. An Update on Vitamin D Metabolism / F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi. – DOI 10.3390/ijms21186573. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, iss. 18. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>. – Date of publication: 08.09.2020.

219. Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / L. C. Kahwati, E. LeBlanc, P. R. Weber [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.26498 // JAMA. – 2021. – Vol. 325, iss. 14. – Pp. 1443–1463.

220. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / A. H. Krist, K. W. Davidson, C. M. Mangione [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2021.3069 // JAMA. – 2021. – Vol. 325, iss. 14. – Pp. 1436–1442.

221. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women / S. A. Chacko, Y. Song, J. E. Manson [et al.]. – DOI 10.3945/ajcn.110.010272 // The American journal of clinical nutrition. – 2011. – Vol. 94, iss. 1. – Pp. 209–217.

222. Severe Proximal Myopathy With Remarkable Recovery After Vitamin D Treatment / Y. A. Al-Said, H. S. Al-Rached, H. A. Al-Qahtani, M. M. Jan. – DOI 10.1017/s0317167100007083 // The Canadian journal of neurological sciences. – 2009. – Vol. 36, iss. 3. – Pp. 336–339.

223. Shab-Bidar, S. Vitamin D receptor (BsmI) genotypes influence inflammatory and oxidative stress responses to altered vitamin D intake in subjects with Type 2 diabetes: A randomized controlled trial / S. Shab-Bidar, T. R. Neyestani, A. Djazayeri // JNSD. – 2015. – Vol. 1, iss. 3. – Pp. 116–126.



224. Shared resistance to aging and ALS in neuromuscular junctions of specific muscles / G. Valdez, J. C. Tapia, J. W. Lichtman [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0034640. – Text : electronic // PLoS one. – 2012. – Vol. 7, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034640>. – Date of publication: 02.04.2012.

225. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition / F. C. Baker, L. Lampio, T. Saaresranta, P. Polo-Kantola. – DOI 10.1016/j.jsmc.2018.04.011 // Sleep medicine clinics. – 2018. – Vol. 13, iss. 3. – Pp. 443–456.

226. Smith, L. M. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial / L. M. Smith, J. C. Gallagher, C. Suiter. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015 // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2017. – Vol. 173. – Pp. 317–322.

227. Song, Y. Vitamin D Receptor (VDR) Knockout Mice Reveal VDR-Independent Regulation of Intestinal Calcium Absorption and ECaC2 and Calbindin D9k mRNA / Y. Song, S. Kato, J. C. Fleet. – DOI 10.1093/jn/133.2.374 // The Journal of nutrition. – 2003. – Vol. 133, iss. 2. – Pp. 374–380.

228. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter / K. Miyamoto, R. A. Kesterson, H. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.1210/mend.11.8.9951 // Molecular endocrinology. – 1997. – Vol. 11, iss. 8. – Pp. 1165–1179.

229. Studies with pain rating scales / W. W. Downie, P. A. Leatham, V. M. Rhind [et al.]. – DOI 10.1136/ard.37.4.378 // Annals of the rheumatic diseases. – 1978. – Vol. 37, iss. 4. – Pp. 378–381.

230. Suresh, E. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management / E. Suresh, S. Wimalaratna. – DOI 10.1136/postgradmedj-2013-131752 // Postgraduate medical journal. – 2013. – Vol. 89, iss. 1054 – Pp. 470–477.

231. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion / D. Zehnder, R. Bland, R. S. Chana [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.V133621 // Journal of the American Society of Nephrology. – 2002. – Vol. 13, iss. 3. – Pp. 621–629.

232. Szymczak-Pajor, I. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders // I. Szymczak-Pajor, J. Drzewoski, A. Śliwińska. – DOI 10.3390/ijms21186644. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, iss.18. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>. – Date of publication: 11.09.2020.

233. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol. 96, iss. 1. – Pp. 53–58.

234. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines / S. R. Lee, M. K. Cho, Y. J. Cho [et al.]. – DOI 10.6118/jmm.20000 // Journal of menopausal medicine. – 2020. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 69–98.

235. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D / J. R. Buchanan, R. Santen, S. Cauffman [et al.]. – DOI 10.1007/BF02555109 // Calcified tissue international. – 1986. – Vol. 39, iss. 3. – Pp. 139–144.

236. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis / N. Mirhosseini, H. Vatanparast, M. Mazidi, S. M. Kimball. – DOI 10.1210/jc.2017-01024 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2017. – Vol. 102, iss. 9. – Pp. 3097–3110.

237. The Impact of UV-dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-analysis / N. Jager, J. Schöpe, S. Wagenpfeil [et al.]. – DOI 10.21873/anticancerres.12336 // Anticancer research. – 2018. – Vol. 38, iss. 2. – Pp. 1165–1171.

238. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed / M. R. Haussler, G. K. Whitfield, C. A. Haussler [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.1998.13.3.325 // Journal of bone and mineral research. – 1998. – Vol. 13, iss. 3. – Pp. 325–349.

239. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations / T. M. Nguyen, M. Lieberherr, J. Fritsch [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M309517200 // *The Journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279, iss. 9. – Pp. 7591–7597.

240. The Relationship between Vitamin D and Vasomotor Symptoms During the Postmenopausal Period / T. Arslanca, H. Korkmaz, S. B. Arslanca [et al.]. – DOI 10.7754/Clin.Lab.2019.191116 // *Clinical laboratory*. – 2020. – Vol. 66, iss. 7. – Pp. 1285-1290.

241. The Role of Vitamin D in Menopausal Medicine / M. Kim, T. H. Kim, H. H. Lee [et al.]. – DOI 10.7180/kmj.2016.31.1.97 // *Kosin Medical Journal*. – 2016. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 97–102.

242. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism / C. M. Girgis, R. J. Clifton-Bligh, M. W. Hamrick [et al.]. – DOI 10.1210/er.2012-1012 // *Endocrine reviews*. – 2013. – Vol. 34, iss. 1. – Pp. 33–83.

243. The standard erythema dose: a new photobiological concept / B. L. Diffey, C. T. Jansen, F. Urbach, H. C. Wulf // *Photodermatology, photoimmunology and photomedicine*. – 1997. – Vol. 13, iss. 1-2. – Pp. 64–66.

244. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann. – DOI 10.1016/s0022-3999(01)00296-3 // *Journal of psychosomatic research*. – 2002. – Vol. 52, iss. 2. – Pp. 69–77.

245. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers / C. M. Girgis, N. Mokbel, K. M. Cha [et al.]. – DOI 10.1210/en.2014-1016 // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, iss. 9. – Pp. 3227–3237.

246. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants / C. Gross, A. V. Krishnan, P. J. Malloy [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.1998.13.11.1691 // *Journal of bone and mineral research*. – 1998. – Vol. 13, iss. 11. – Pp. 1691–1699.

247. Valdivielso, J. M. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases / J. M. Valdivielso, E. Fernandez. – DOI 10.1016/j.cca.2006.02.016 // Clinica chimica acta. – 2006. – Vol. 371, iss. 1-2. – Pp. 1–12.

248. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care / J. E. Brazier, R. Harper, N. M. Jones [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.305.6846.160 // BMJ. – 1992. – Vol. 305, iss. 6846. – Pp. 160–164.

249. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study / B. M. Zeleke, R. J. Bell, B. Billah, S. R. Davis. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2015.09.017 // Fertility and sterility. – 2016. – Vol. 105, iss. 1. – Pp. 149–55.e1.

250. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies / D. Zhu, H. F. Chung, A. J. Dobson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.06.039 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 223, iss. 6. – Pp. 898.e1–898.e16.

251. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation / R. Srikuea, X. Zhang, O. K. Park-Sarge, K. A. Esser. – DOI 10.1152/ajpcell.00014.2012. – Text : electronic // American journal of physiology. Cell physiology. – 2012. – Vol. 303, iss. 4. – Pp. C396–C405. – URL: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00014.2012>. – Date of publication: 15.08.2012.

252. Vitamin D (Calcifediol) Supplementation Modulates NGF and BDNF and Improves Memory Function in Postmenopausal Women: a Pilot Study December 2013 / F. Pozzi, L. Aloe, G. Vanni Frajese, G. Frajese. – Text : electronic // Research in Endocrinology. – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://ibimapublishing.com/articles/ENDO/2013/552758/552758.pdf>. – Date of publication: 09.12.2013.

253. Vitamin D and cancer / L. Vuolo, C. Di Somma, A. Faggiano, A. Colao. – Text : electronic // Frontiers in endocrinology. – 2012. – Vol. 3. – URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00058>. – Date of publication: 23.04.2012.

254. Vitamin D and cardiovascular disease / K. Kienreich, A. Tomaschitz, N. Verheyen [et al.]. – DOI 10.3390/nu5083005. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, iss. 8. – Pp. 3005–3021. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu5083005>. – Date of publication: 31.07.2013

255. Vitamin D and cardiovascular health / F. de la Guía-Galipienso, M. Martínez-Ferran, N. Vallecillo [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.12.025 // *Clinical nutrition*. – 2021. – Vol. 40, iss. 5. – Pp. 2946–2957.

256. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice / R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Verlinden [et al.]. – DOI 10.1210/er.2008-0004 // *Endocrine reviews*. – 2008. – Vol. 29, iss. 6. – Pp. 726–776.

257. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman, K. G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2016. – Vol. 103, iss. 4. – Pp 1033–1044.

258. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women / E. B. Schmitt, J. Nahas-Neto, F. Bueloni-Dias [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2017.10.011 // *Maturitas*. – 2018. – Vol. 107. – Pp. 97–102.

259. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence / P. Pludowski, M. F. Holick, S. Pilz [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2013.02.004 // *Autoimmunity reviews*. – 2013. – Vol. 12, iss. 10. – Pp. 976–989.

260. Vitamin D in the older population: a consensus statement / A. Giustina, R. Bouillon, B. Dawson-Hughes [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-022-03208-3 // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 79, iss. 1. – Pp. 31–44.

261. Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats / I. Stratos, Z. Li, P. Herlyn [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajpath.2012.11.006 // *The American journal of pathology*. – 2013. – Vol. 182, iss. 3. – Pp. 895–904.

262. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Usategui-

Martín, D. A. De Luis-Román, J. M. Fernández-Gómez [et al.]. – DOI 10.3390/nu14020360. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14020360>. – Date of publication: 15.01.2022.

263. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population / D. Bretherton-Watt, R. Given-Wilson, J. L. Mansi [et al.]. – DOI 10.1054/bjoc.2001.1864 // *British journal of cancer*. – 2001. – Vol. 85, iss. 2. – Pp. 171–175.

264. Vitamin D receptor protein is associated with interleukin-6 in human skeletal muscle / R. M. Pojednic, L. Ceglia, A. H. Lichtenstein [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-014-0505-6 // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49, iss. 2. – Pp. 512–520.

265. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells / C. M. Girgis, R. J. Clifton-Bligh, N. Mokbel [et al.]. – DOI 10.1210/en.2013-1205 // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, iss. 2. – Pp. 347–357.

266. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia / S. Bakhtiyarova, O. Lesnyak, N. Kyznesova [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-005-0006-9 // *Osteoporosis international*. – 2006. – Vol. 17, iss. 3. – Pp. 441–446.

267. Vitamin D status as an international issue: National surveys and the problem of standardization / C. T. Sempos, H. W. Vesper, K. W. Phinney [et al.]. – DOI 10.3109/00365513.2012.681935 // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*. – 2012. – Vol. 243. – Pp. 32–40.

268. Vitamin D status of the Russian adult population from 2013 to 2018 / D. V. Smirnova, C. D. Rehm, R. D. Fritz [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-21221-4. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21221-4>. – Date of publication: 05.10.2022.

269. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021 // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – Pp. 125–135.

270. Vitamin D synthesis following a single bout of sun exposure in older and younger men and women / J. R. Chalcraft, L. M. Cardinal, P. J. Wechsler [et al.]. – DOI

10.3390/nu12082237. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu12082237>. – Date of publication: 27.12.2020.

271. Vitamin D, inflammation, and relations to insulin resistance in premenopausal women with morbid obesity / V. T. Nguyen, X. Li, E. F. Elli [et al.]. – DOI 10.1002/oby.21131 // *Obesity (Silver Spring)*. – 2015. – Vol. 23, iss. 8. – Pp. 1591–1597.

272. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00014.2015 // *Physiological reviews*. – 2016. – Vol. 96, iss. 1. – Pp. 365–408.

273. Vitamin D3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats / M. Choi, H. Park, S. Cho, M. Lee. – DOI 10.1016/j.cyto.2013.03.018 // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 63, iss. 1. – Pp. 27–35.

274. Volmer, D. A. Analysis of vitamin D metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions / D. A. Volmer, L. R. B. C. Mendes, C. S. Stokes // *Mass spectrometry reviews*. – 2015. – Vol. 34, iss. 1. – Pp. 2–23.

275. Wacker, M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health / M. Wacker, M. F. Holick. – Text : electronic // *Dermato-endocrinology*. – 2013. – Vol. 5, iss. 1. – Pp. 51–108. – URL: <https://doi.org/10.4161/derm.24494>. – Date of publication: 01.01.2013.

276. Wang, C. Y. Mobility-related performance tests to predict mobility disability at 2-year follow-up in community-dwelling older adults / C. Y. Wang, C. J. Yeh, M. H. Hu. – DOI 10.1016/j.archger.2009.11.001 // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2011. – Vol. 52, iss. 1. – Pp. 1–4.

277. Webb, A. R. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis / A. R. Webb. – DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004 // *Progress in biophysics and molecular biology*. – 2006. – Vol. 92, iss. 1. – Pp. 17–25.

278. Wolf, G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus / G. Wolf // *The Journal of nutrition*. – 2004. – Vol. 134, iss. 6. – Pp. 1299–1302.

279. Wood, R. J. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights / R. J. Wood. – DOI 10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x // *Nutrition reviews*. – 2008. – Vol. 66, iss. 1. – Pp. 40–46.

280. Xue, Y. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice / Y. Xue, J. C. Fleet. – DOI 10.1053/j.gastro.2008.12.051 // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, iss. 4. – Pp. 1317–1327.

281. Zanello, S. B. cDNA sequence identity of a vitamin D-dependent calcium-binding protein in the chick to calbindin D-9K / S. B. Zanello, R. L. Boland, A. W. Norman. – DOI 10.1210/endo.136.6.7750504 // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, iss. 6. – Pp. 2784–2787.

282. Zhou, A. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk / A. Zhou, J. B. Selvanayagam, E. Hyppönen. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab809 // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, iss. 18. – Pp. 1731–1739.

283. Ziambaras, K. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency / K. Ziambaras, S. Dagogo-Jack // *The Western journal of medicine*. – 1997. – Vol. 167, iss. 6. – Pp. 435–439.