

DOI: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-25-34

УДК 615.356.015.3-053.8

РАЦИОНАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ (обзор литературы)

Ольга А. ГРОМОВА^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>,Иван Ю. ТОРШИН^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>,Айгуль Ж. МЫРЗАБЕКОВА³, <https://orcid.org/0000-0002-8701-2471>,Зайтуна Г. ХАМИДУЛЛИНА³, <https://orcid.org/0000-0001-9100-694X>¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, г. Москва, Россия,²Центр хранения и анализа больших данных, МГУ, г. Москва, Россия,³НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Громова О.А.

Цель исследования. Провести систематический анализ публикаций фундаментальных и клинических исследований по вопросам дозирования витамина D.

Материал и методы. Интеллектуальный поиск публикаций из базы данных PUBMED за последние 15 лет позволил выделить 4167 клинических исследований по витамину D3 по вопросу рационального дозирования витамина D у взрослых. Из выбранных 4167 исследований путем систематического анализа (холекальциферол) была выделена выборка из 895 результативных клинических исследований с адекватным дизайном и в которых был получен клинически значимый результат.

Результаты. Анализ показал, что применение дозы витамина D порядка 2000-4000 МЕ/сут оказывает наибольший эффект в клинических исследованиях у пациентов с различными патологиями, в т.ч. нарушениями плотности и структуры костей (диагноз M85.8 по МКБ-10), инсулиннезависимым сахарным диабетом (E11), воспалительными болезнями предстательной железы (N41), ожирением (E66), сердечной недостаточностью (I50), туберкулезом (A15), рядом патологий беременности (гестационный диабет, привычный выкидыш, задержка развития плода) и др. С приемом холекальциферола в дозе 2000-4000 МЕ/сут не было ассоциировано никаких побочных эффектов.

Обсуждение. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают, что рекомендуемые нормы суточного потребления витамина D для взрослых (от 400 до 600 МЕ/сут) существенно занижены и недостаточны для большинства пациентов. Такие дозы, вне зависимости от длительности приема, не позволяют осуществлять эффективную компенсацию дефицита витамина D, особенно при наличии у пациента той или иной патологии.

Вывод. Дозы витамина D 2000-4000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям результативности клинических исследований пациентов с различными диагнозами.

Ключевые слова: экспертный анализ данных, интеллектуальный анализ данных, цифровые технологии, рандомизированные исследования, дозирование витамина D, Детримакс.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Мырзабекова А.Ж., Хамидуллина З.Г. Рациональное дозирование витамина D у взрослых // Медицина (Алматы). 2021;2(224):25-34 doi: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-25-34

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ЕРЕСЕКТЕРДЕ D ДӘРҰМЕНІН ҰТЫМДЫ МӨЛШЕРЛЕУ (әдеби шолу)

Ольга А. ГРОМОВА^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>,Иван Ю. ТОРШИН^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>,Айгуль Ж. МЫРЗАБЕКОВА³, <https://orcid.org/0000-0002-8701-2471>,Зайтуна Г. ХАМИДУЛЛИНА³, <https://orcid.org/0000-0001-9100-694X>¹«Информатика и управление» РПА Федералды зерттеу орталығы, Фармакоинформатика институты, Мәскеу қ., Ресей,²Үлкен деректерді сақтау және талдау орталығы, ММУ, Мәскеу қ., Ресей,³«Астана медицина университеті» КөАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Зерттеудің мақсаты. D дәруменін мөлшерлеу мәселелері бойынша іргелі және клиникалық зерттеулердің жарияланымдарына жүйелі талдау жүргізу.

Материал және әдістері. Соңғы 15 жыл ішінде PUBMED мәліметтер базасынан жарияланымдарды зияткерлік іздеу D3 дәрумені бойынша ересектерде D дәруменін ұтымды мөлшерлеу мәселесіне орай 4167 клиникалық зерттеулерді бөліп қарауға мүмкіндік берді. Таңдалған 4167 зерттеудің ішінен жүйелі талдау (холекальциферол) арқылы адекватты дизайны бар және клиникалық маңызды нәтиже алынған 895 нәтижелі клиникалық зерттеулердің ірітемесі іріктелді.

Нәтижелері. Талдау көрсеткендей, тәулігіне D дәруменінің 2000-4000 МЕ дозасын қолдану әртүрлі патологиялары бар, оның ішінде сүйек тығыздығы мен құрылымының бұзылуы (МКБ-10 бойынша M 85.8 диагнозы), инсулинге тәуелді емес қант диабеті (E11), қуық асты безінің қабыну аурулары (N41), семіздік (E66), жүрек жеткіліксіздігі (I50), туберкулез (A15), жүктіліктің бірқатар патологиялары

Контакты: Хамидуллина Зайтуна Гадилловна, кандидат медицинских наук, PhD по специальности медицина, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 НАО «Медицинский университет Астана», ГКП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Нур-Султан», e-mail: pgastana@list.ru

Contacts: Khamidullina Zaytuna Gadilovna, Candidate of Medical Science, PhD in Medicine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 at Medical University Astana, address: Multidisciplinary Hospital №3 of Nur-Sultan, Nur-Sultan, e-mail: pgastana@list.ru

Поступила: 05.04.2021
Принята: 22.09.2021

(гестационный диабет, үйреншікті түсік, ұрықтың дамуының кешіктірілуі) және т. б. пациенттердің клиникалық зерттеулерінде анағұрлым жақсы әсер еткен. Холекальциферолдың тәулігіне 2000-4000 МЕ дозада қабылдауға байланысты ешқандай жанама әсерлер байқалған жоқ.

Талқылауы. Іргелі және клиникалық зерттеулердің нәтижелері көрсеткендей, ересектер үшін D дәруменін тәуліктік тұтынудың ұсынылған нормалары (тәулігіне 400-ден 600 МЕ дейін) елеулі төмен және пациенттердің көпшілігі үшін жеткіліксіз. Мұндай дозалар, қабылдау ұзақтығына қарамастан, D дәруменінің тапшылығын, әсіресе науқаста белгілі бір патология болған кезде тиімді толтыруға мүмкіндік бермейді.

Қорытынды. D витаминінің тәуліктік 2000-4000 МЕ дозалары диагноздары әр түрлі пациенттердің клиникалық зерттеулері нәтижелілігінің ең жоғары мәндеріне сәйкес келеді.

Негізгі сөздер: деректерді сараптамалық талдау, деректерді зияткерлік талдау, сандық технологиялар, рандомизацияланған зерттеулер, D дәруменін мөлшерлеу, Детримакс.

SUMMARY

RATIONAL DOSAGE OF VITAMIN D IN ADULTS (literature review)

Olga A GROMOVA^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>,

Ivan Yu TORSHIN^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>,

Aigul Zh MYRZABEKOVA³, <https://orcid.org/0000-0002-8701-2471>,

Zaytuna G KHAMIDULLINA³, <https://orcid.org/0000-0001-9100-694X>

¹Federal Research Center "Informatics and Management" Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russia,

²Center for storage and analysis of big data, Moscow State University, Moscow, Russia,

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

The aim is to conduct a systematic analysis of publications on basic and clinical studies on the dosing of vitamin D.

Material and methods. A knowledge-based search of publications from the PUBMED database over a period of 15 years has identified 4167 clinical studies on vitamin D3 on the issue of rational dosage of vitamin D in adults. Out of 4167 selected studies, a systematic analysis (cholecalciferol) identified a group of 895 successful clinical studies with adequate design and in which a clinically significant result was obtained.

Results. The analysis showed that the use of a dose of vitamin D 2000-4000 IU/day has the most effect in clinical trials in patients with various pathologies, including disorders of bone density and structure (diagnosis M85.8 according to ICD-10), non-insulin-dependent diabetes mellitus (E11), inflammatory diseases of the prostate gland (N41), obesity (E66), heart failure (I50), tuberculosis (A15), a number of pregnancy pathologies (gestational diabetes, recurrent miscarriage, fetal growth retardation), etc. No side effects were associated with the intake of cholecalciferol at a dose of 2000-4000 IU/day.

Discussion. The results of basic and clinical studies show that the recommended daily intake of vitamin D for adults (from 400 to 600 IU/day) is significantly underestimated and insufficient for most patients. Such doses, regardless of the duration of administration, do not allow for effective compensation for vitamin D deficiency, especially if the patient has one or another pathology.

Conclusions. Doses of vitamin D 2000-4000 IU/day correspond to the peak values of the effectiveness of clinical trials of patients with various diagnoses.

Keywords: expert data analysis, data mining, digital technology, randomized trials, vitamin D dosing, Detrimax.

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Myrzabekova AZh, Khamidullina ZG. Rational dosage of vitamin D in adults. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2021;2(224):25-34. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-25-34

Витамин D представляет собой один из наиболее активно исследуемых в настоящее время микронутриентов. Например, при поиске в базе данных на июнь 2021 г. было найдено 100204 публикации в рецензируемых журналах (запрос «VITAMIN D» OR «CHOLECALCIFEROL» OR «VITD»). Из этого числа в 8757 публикациях обсуждаются результаты клинических испытаний препаратов витамина D, а в 4167 из 8757 публикаций рассматриваются вопросы дозирования в сотнях рандомизированных исследований была показана высокая результативность дотаций холекальциферола для профилактики и терапии широкого круга патологий, в т.ч. диабета, ожирения, бесплодия, опухолевых заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, туберкулёза, остеопороза, депрессивных расстройств [1], заболеваний ЖКТ [2], болевого синдрома [3], заболеваний щитовидной железы [4] и др.

Результаты многочисленных исследований указали, прежде всего, на высокую распространённость недостаточности витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл}$ у 90% обследованных) и, соответственно, на крайнюю необходимость приёма специальных препаратов витамина D. К сожалению, повсеместно рекламируемое утверждение о «синтезе витамина D под действием солнечных лучей» является, с точки зрения практической медицины, не более чем красивой картинкой. В самом деле, при достаточно высоком уровне облучения открытой поверхности кожи УФ-спектра «В» (УФ-В, длина волны 290–315 нм) в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса осуществляется синтез витамина D из 7-дегидрохолестерола, происходящий вследствие ферментативного фотолиза и термоизомеризации [1]. Однако, практическая значимость данного процесса существенно ограничена рядом внешних факторов, в т.ч.:

– Для синтеза витамина D необходим не просто «солнечный свет», а излучение спектра УФО-В, которое достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах мира.

– Большая часть территории СНГ расположена в зоне низкой инсоляции, так что большинство населенных пунктов характеризуются малым числом солнечных дней в году (40-70 дней), уже не говоря об интенсивности УФО-В.

– Необходимый уровень интенсивности УФО-В достигается только в определенное время суток (типично, в первой половине дня) [1].

– Солнечный свет спектра УФО-В не проникает через стекло, одежду и солнцезащитный крем.

– Уровень УФО-В резко падает при повышенной облачности, тумане, загрязненности воздуха.

– Активность синтеза витамина D в коже тем ниже, чем выше степень пигментации кожи. Поэтому недостаточность витамина D достаточно широко распространена даже среди жителей тропиков (где, казалось бы, инсоляция достаточна для синтеза витамина D в коже) [5].

– Переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток происходит только при активной физической нагрузке [1].

Учитывая приводимые выше аргументы, вполне очевидно, что компенсация недостаточности витамина D должна осуществляться за счет приёма специальных препаратов витамина D. Поэтому обобщение всего предыдущего опыта клинического применения витамина D, разбросанного по тысячам публикаций, представляет огромный практический интерес с различных точек зрения. В частности, важно выделить наиболее эффективные и безопасные дозы витамина D, оценить оптимальную длительность курса, выбрать наиболее приемлемые фармацевтические формы витамина D.

Проведение объективного анализа такого рода затруднено, во-первых, существенным объемом имеющихся публикаций (4167 статей только по вопросам дозировки), во-вторых, чрезвычайно широким диапазоном патологий и, в-третьих, проблемой присутствия в массиве опубликованных статей значительного количества текстов, которые со всей уверенностью можно назвать «подделками под доказательность». Последний вопрос заслуживает особого внимания.

Предварительный экспертный анализ текстов нескольких сотен клинических исследований витамина D показал, что более 40% детально проанализированных текстов отличает заметная схожесть стилистики и, самое главное, демонстративно отрицательный вывод об отсутствии какого-либо положительного клинического действия витамина D. Таким образом, для экспертов по клинической медицине и интеллектуальному анализу данных вполне очевидно подразделение всех имеющихся публикаций клинических исследований по витамину D на два непересекающихся класса:

– «Результативные исследования» – в тексте публикации представлен тот или иной *клинически значимый* результат от использования витамина D (например, повышение минеральной плотности кости, снижение глюкозотолерантности, заболеваемости инфекционными заболеваниями и др.). Естественно, клинически значимый результат, во-первых, статистически достоверен (по тому

или иному статистическому критерию) и, во-вторых, сопровождается достоверным повышением концентрации 25(OH)D3 в крови.

– «Безрезультатные» публикации – в тексте отсутствуют какие-либо клинически значимые результаты от приёма витамина D. Тексты таких публикаций, как правило, содержат крайне мало статистически достоверных результатов.

Особенно важен факт существования особого «слэнга», используемого для изложения негативных результатов. Иначе говоря, «безрезультатные» исследования, в некотором роде, написаны «по шаблону». Шаблон написания таких текстов характеризуется избытком: 1) *конструкций отрицания* («did not», «no significant effect» и др.), 2) *излишне формалистичными терминами*: «участники» («participants») вместо «пациенты» («patients»), «первичная точка» («primary outcome») вместо указания конкретного диагноза по МКБ-10, 3) *штампов манипулятивного характера*, известных в англоязычной литературе как «spin words» («слова для накручивания сознания») или «weasel words» (дословно, «хорьковые слова», т.е. слова, используемые для *подмены обсуждения по сути* на психологическое давление) [6, 7]. Более детальный разбор грамматики и лексики безрезультатных исследований представлен в работах [8, 9].

Таким образом, «безрезультатные» исследования отличаются особым стилем изложения, преобладанием определённого языкового шаблона. Поэтому, *процесс отделения результативных исследований от безрезультатных может быть автоматизирован посредством использования современных цифровых технологий анализа данных* [10-14].

После отделения результативных исследований от безрезультатных становится возможным сделать обоснованные выводы о наиболее эффективных и безопасных способах клинического применения витамина D. Например, систематический анализ данных результативных клинических исследований витамина D у детей и подростков показал, что для результативных исследований характерен долговременный прием витамина D ($6,3 \pm 3,9$ месяца) в дозах 1670 ± 295 МЕ/сут. Анализ позволил разработать и обосновать схему дозировки витамина D детям различного возраста для снижения риска таких патологий, как бронхиальная астма, бронхообструкция, ОРВИ, отит, туберкулез, ожирение и атопический дерматит [15].

Результаты систематического анализа [15] были учтены при проведении крупномасштабного российского исследования «РОДНИЧОК-2». В ходе анализа данных исследования «РОДНИЧОК-2» было установлено, что принимаемая пациентом доза витамина D3 являлась наиважнейшим фактором, определяющим отклик пациента. При этом дозе витамина D3 в 1000 МЕ/сут в течение 3 мес. соответствовал средний прирост уровней 25(OH)D3 в 0,14 нг/мл, а для дозы 2000 МЕ/сут в течение 3 мес. среднее значение прироста уровней 25(OH)D3 составило уже 23,5 нг/мл [16].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа данных результативных клинических исследований витамина D (в форме холекальциферола) у взрослых. Были выделены массивы результативных публикаций, проведена их автоматическая рубрикация по диагнозам МКБ-10 и изучен вопрос об эффективности различных доз витамина D.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ массива из 4167 публикаций, найденных по запросу «(VITAMIN D OR CHOLECALCIFEROL OR VIT D) AND (RANDOMIZED OR CONTROLLED) AND (IU OR MICROG OR MICROGRAMS OR "MG/day" OR DAILY OR WEEKLY OR WEEK OR MONTHLY OR MONTH)» в базе данных PUBMED за последние 15 лет. Посредством экспертного анализа «вручную» в данном массиве публикаций были выделены и изучены тексты 200 результативных исследований, которые сформировали класс текстов K_1 и тексты 200 безрезультатных исследований, сформировавших класс текстов K_2 . Процедура систематического компьютерного анализа результативных исследований включила в себя 6 этапов:

I. В массиве публикаций эксперты отмечают примеры «результативных» и «безрезультатных» текстов.

II. Разрабатываются и апробируются алгоритмы, позволяющие максимально точно отличать тексты «результативных» исследования от «безрезультатных» текстов.

III. Разработанные алгоритмы применяются для разделения всей выборки текстов на результативные и безрезультатные с балльной оценкой «результативности» и «безрезультатности» каждого исследования.

IV. Проводится ранжирование исследований по баллу результативности.

V. Проводится автоматическая рубрикация публикаций по диагнозам МКБ-10 от наиболее результативных к наименее результативным.

VI. Проводятся интересующие эксперта анализы, оценивается статистическая значимость полученных результатов.

Наиболее сложный этап такого анализа – разработка алгоритмов, позволяющих отличать «результативные» исследования (класс K_1) от «безрезультатных» (класс K_2) с максимальной возможной специфичностью и селективностью (этап II). Данный этап осуществлялся в рамках топологического и метрического подходов к задачам интеллектуального анализа данных [10, 11, 12] так, что условие разрешимости задачи классификации K_1/K_2 записывалось как:

$$(1) \bigvee_{Pr} (A^i, K^i), (A^j, K^j) \left(\bigvee_{\alpha=1}^{|Pr|} p_{\alpha} : p_{\alpha}(A^i) = p_{\alpha}(A^j) \right) \Rightarrow K^i = K^j, i, j = 1, \dots, |Pr|,$$

где Pr – множество всех текстовых прецедентов (оба класса текстов), (A^i, K^i) – произвольный, i -й прецедент, A^i – набор всех слов текста i -го прецедента, K^i – класс, к которому принадлежит i -й прецедент (K_1 или K_2),

$p_{\alpha}(A^i) = (w_{\alpha} \in A^i \mid w_{\alpha} \in P), \alpha = 1, \dots, |P|, P = (w_{\alpha}) = \bigcup_{i=1}^{|Pr|} A^i$, – значение α -го бинарного признака в прецеденте

$(A, K) (p_{\alpha}(A) = 1, \text{ признак содержится в прецеденте } A, 0 - \text{ в противном случае})$. С учетом информативности признаков, условие (1) записывается как:

$$(2) \bigvee_{Pr} (i, j, i \neq j) : A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists p_{\alpha}, \alpha \rightarrow \min : p_{\alpha}(A^i) > p_{\alpha}(A^j), \text{ где } D_{\text{инф}}(\alpha) -$$

оценка информативности признака с порядковым номером (α). В качестве $D_{\text{инф}}$ был применен D -функционал [12, 13, 14]:

$$(3) D_{\text{инф}} = \gamma_{\alpha} \cdot (n_1^{\alpha} - \varepsilon_2 \cdot n_2^{\alpha} / D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, \varepsilon_2)), D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, v_2) = \begin{cases} v_1^{\alpha} \leq v_2 : 0 \\ v_1^{\alpha} > v_2 : \frac{v_1^{\alpha} - v_2}{1 - v_2}, \end{cases}$$

где γ_{α} – смысловая релевантность α -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов, $\varepsilon_0 = |K_1| / (|K_1| + |K_2|)$ – отношение размеров классов K_1 и K_2 , $n_1^{\alpha}, n_2^{\alpha}$ – числа раз α -й термин встречается в текстах классов K_1 и K_2 , $v_1^{\alpha}, v_2^{\alpha}$ – частоты встречаемости термина в классах K_1 и K_2 .

На основании вычисления условия (2) находятся наиболее информативные признаки, взаимодействия которых анализируются методами метрического анализа данных [13] для выявления устойчивых сочетаний признаков «результативных» и «безрезультатных» текстов. Далее, с использованием различных цифровых методов (метода логических правил, ранжирования, нейронных сетей и регрессионных подходов) [12, 13, 14] строились алгоритмы, отличающие «результативные» исследования от «безрезультатных».

Полученные алгоритмы позволили автоматически выделять 75%...80% результативных исследований и 85-90% безрезультатных исследований. Балльная оценка «результативности» каждого исследования вычислялась как число наиболее информативных ключевых слов, характерных

для «результативных» исследований минус число наиболее информативных ключевых слов, характерных для «безрезультатных» исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено более 1500 ключевых слов и словосочетаний, статистически достоверно ассоциированных с текстами результативных исследований по витамину D. Анализ этих слов указал на важный факт: *результативные доказательные исследования осуществляются только при условии высокого уровня клинической и биохимической компетенции авторов* (на что указывают ключевые слова «School of medicine», «Department of internal medicine», «Department of gynecology and obstetrics», «Department of

biochemistry», «Center for metabolic diseases», «Department of cardiology» и др.). Кроме того, в результативных исследованиях полученные результаты описываются четкими *клинико-лабораторными* терминами (ключевые слова «Diabetes», «Bloodsampleswere...», «Insulinsensitivity», «C-reactive protein»), а не в виде бессмысленных «первичных точек», «вторичных точек». В текстах результативных исследований открыто говорится об «эффектах витамина D», а не каких-то беспредметных «вмешательствах» (англ. «intervention») и т.п.

Также было установлено 2109 информативных ключевых слов, отличающих «безрезультатные» тексты. Информативными словами с наибольшим рангом были *термины безоговорочного отрицания* клинической эффективности препаратов витамина D («not», «no», «didnot» и др.). Очевидно, что постоянное повторение «не» и «нет» в тексте безрезультатных исследований более напоминает магический ритуал, а не конструктивное изложение полученных результатов.

Не менее интересна и *чрезмерно высокая частота употребления неопределенного артикля «a»*, который применяется в английском языке для обозначения неопределенных предметов. Такие «неопределенности» должны обязательно быть прояснены уже в тексте введения к соответствующей статье и не могут использоваться в ходе изложения реально полученных результатов. В случае безрезультатной публикации такого прояснения не происходит, и по всему тексту авторы продолжают беспорядочно употреблять неопределенный артикль, наряду с размытой терминологией вроде «population», «trial», «criteria of efficiency» и т.п.

Характерная черта «безрезультатных» текстов – избыточное употребление слова «все» (англ. «all»). Уже более 2700 лет известно, что использовать это слово следует с осторожностью – вспомним парадокс критянина Эпименида («Все критяне – лжецы»). Поэтому чрезмерное употребление слова «все» указывает на логически необоснованное обобщение (возникающее, как правило, в результате избыточной эмоциональности). Отметим также, что в конце таких «безрезультатных» текстов, написанных в разных странах различными индивидуумами, встречается практически одинаковый языковой штамп вроде «необходимы дальнейшие исследования»...

Анализ информативных ключевых слов безрезультатных исследований также указал на ряд замечательных курьёзов. Удивительно, что безрезультатные тексты встречались наиболее часто среди публикаций из Австралии и Новой Зеландии. Например, только 1 из 41 исследования, проведенного в Новой Зеландии, было результативно и только 4 из 56 – в Австралии.

В изученном массиве рандомизированных исследований сверхвысокие дозы (70000-1000000 МЕ) применялись один раз в месяц, дозы в 10000-80000 МЕ – раз в неделю, а дозы в 200-10000 МЕ – ежедневно. Крайне важно отметить, что почти 90% исследований, в которых применялись сверхвысокие дозы холекальциферола, были безрезультатными (120 из 135 исследований). Этот результат вполне объясним с точки зрения клинической фармакологии витамина D.

Рассмотрим пример безрезультатного исследования, опубликованного в весьма известном журнале (JAMA Oncology, импакт-фактор: 16,56). В рандомизированном клиническом исследовании (n=5108) изучались эффекты ежемесячного приёма высоких доз витамина D в виде холекальциферола (200000 МЕ болюс, затем 100000 МЕ/мес) в течение 3,3 года. Статистически, заболеваемость всеми

видами рака была практически одинакова и в группе принимавших витамин D (6,5%), и в группе плацебо (6,4%) [17].

Данный пример наглядно демонстрирует полное игнорирование основ клинической фармакологии и, одновременно, выраженность шаблона безрезультатного исследования. В частности, назначение 100000...200000 МЕ холекальциферола 1 раз в месяц соответствует игнорированию сразу трёх фундаментальных фармакокинетических процессов: всасывания, биотрансформации и выведения.

В самом деле, суточная потребность организма в витамине D3 (т.е. витамина D в форме холекальциферола) составляет приблизительно 600 МЕ/сут, т.е. именно такое количество витамина D без остатка всасывается полностью здоровым организмом в течение суток, причем с концентрацией 25(OH)D>30 нг/мл. Всасывание витамина D3 при поступлении *per os* в существенной мере зависит от выработки желчи [1], от типов жиров, с которыми витамин D3 поступает в организм [18], от присутствия других жирорастворимых витаминов (A, E, K) [19] и многих других факторов. Если при приёме внутрь ежесуточно может всосаться не более 2000-4000 МЕ холекальциферола [1], то в чём же смысл дозировок в 100000 МЕ и более, даваемых 1 раз в месяц?

Далее, всосавшись, холекальциферол в течение многих часов претерпевает многочисленные биотрансформации с образованием десятков метаболитов, из которых биологически активным (т.е. активирующим рецептор витамина D, VDR) является только кальцитриол «1,25(OH)2D3». Каждый из этих метаболитов характеризуется своей динамикой выведения. Например, время полувыведения холекальциферола составляет 35 часов (Haddock et al., 1985), биологически активного кальцитриола – 16-18 часов [21], метаболита «25(OH)D3» (который чаще всего измеряется в крови) – 240-388 часов [22]. Период полувыведения 25(OH)D3 в существенной мере укорачивается при повышении уровней 1,25(OH)2D3 [1], т.е. по мере увеличения биосинтеза 1,25(OH)2D3 всасывание холекальциферола уменьшается.

Таким образом, 50% всосавшегося холекальциферола выводится уже через 35 часов, а оставшаяся часть холекальциферола преобразуется в другие метаболиты весьма медленно (с полупериодом в 6-8 часов). Поэтому, с точки зрения клинической фармакологии очевидно, что прием холекальциферола только 1 раз в месяц в любых дозах будет иметь эффект в течение всего 2-3 суток и не позволит поддерживать стабильные концентрации 25(OH)D3 в крови (не менее 30 нг/мл). Кроме того, сверхвысокие дозы холекальциферола перегружают печень и почки, что может приводить к токсическим эффектам [1]. Поэтому и неудивительно, что 90% исследований со сверхвысокими дозами витамина D являются безрезультатными.

Напротив, сравнительный анализ 1450 результативных и 2340 безрезультатных исследований дозозависимых эффектов витамина D указал на то, что *дозы холекальциферола 2000 и 4000 МЕ/сут встречались достоверно чаще в текстах результативных исследований* (P<0,0001 по t-тесту). Рубрикация 1450 результативных исследований витамина D по диагнозам МКБ-10 показала, что дозы 2000 МЕ/сут и 4000 МЕ/сут были эффективны, причём вне зависимости от патологии. Для приема таких дозировок наиболее удобен Детримакс® 2000 в форме таблеток, который имеет в своем составе чистый витамин D3 (рис. 1).

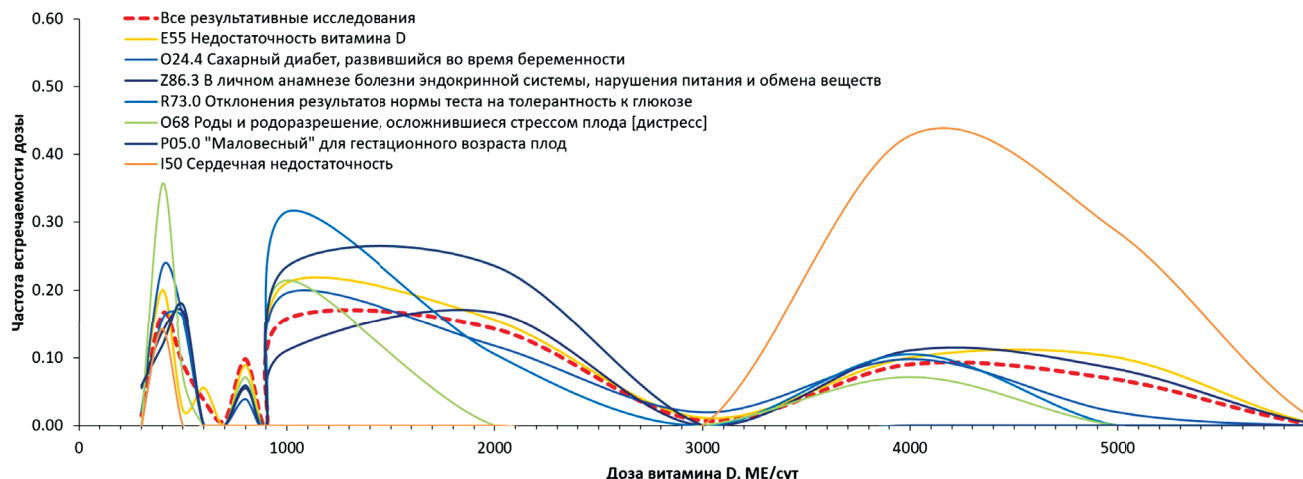


Рисунок 1 - Частоты встречаемости различных доз витамина D среди результативных исследований терапии различных патологий

Таким образом, дозы холекальциферола в 2000 МЕ/сут и 4000 МЕ/сут, в соответствии с результатами «цифровизации» анализа рандомизированных исследований, соответствовали пиковой результативности применения витамина. Ниже приведены отдельные примеры таких исследований.

Примеры результативных исследований приёма витамина D в дозах 2000-4000 МЕ/сут в терапии

Представленные ниже примеры результативных исследований удовлетворяли следующим критериям: 1) участие в исследовании взрослых (старше 18 лет); 2) назначение препарата витамина D; 3) использование про-гормона холекальциферола (витамин D), а не низко активного эргокальциферола и не высокоактивных форм витамина D (25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D и др.); 4) контролируемые исследования (предпочтительно, рандомизированный дизайн); 5) в исследовании был получен клинически значимый результат (снижение риска той или иной патологии); 6) исследование не содержит грубых ошибок в статистической обработке собранного клинического материала.

Важной особенностью использования дозировок холекальциферола в диапазоне 2000-4000 МЕ/сут является более выраженный отклик уровней 25(ОН)D в крови пациента. Например, в исследовании [23] была показана более высокая эффективность дозы 4000 МЕ/сут в повышении уровней 25(ОН)D в плазме крови (n=328). Доза витамина D 1640 МЕ/сут приводила к повышению уровней 25(ОН)D до 20 нг/мл у 98% обследованных, но только у 50% наблюдались уровни 25(ОН)D более 20 нг/мл. Доза витамина D 4000 МЕ/сут приводила к повышению уровней 25(ОН)D до 33 нг/мл и более у 80% обследованных. Никаких достоверных побочных эффектов не было обнаружено при приеме витамина D в течение 3 месяцев [23].

Рандомизированное исследование с участием пожилых добровольцев 25(ОН)D старше 65 лет (n=305) показало выраженные дозозависимые эффекты дотаций холекальциферола на уровни 25(ОН)D в крови. На момент начала исследования уровни 25(ОН)D составили 20 ± 7 нг/мл. Через 12 месяцев приёма витамина D уровни 25(ОН)D увеличились до $54,8 \pm 15,6$ нг/мл (в группе принимавших 4000 МЕ/сут) и

до 40 ± 10 нг/мл (в группе принимавших 2000 МЕ/сут). При этом, концентрации 25(ОН)D более 30 нг/мл достигли 92% пациентов в группе принимавших 4000 МЕ/сут и только 74% пациентов в группе принимавших 2000 МЕ/сут холекальциферола. Ни та, ни другая доза витамина D не ассоциировалась со значительными отклонениями уровней кальция или паратиреоидного гормона от диапазона нормы [24].

Необходимость применения доз холекальциферола в диапазоне 2000-4000 МЕ/сут обусловлена генетическим профилем пациента. Например, в исследовании здоровых добровольцев (n=748) неблагоприятные варианты полиморфизмов VDR rs2228570 (ген рецептора витамина D) и DBP rs7041 (ген витамин-D-связывающего белка) коррелировали с более низкими уровнями 25(ОН)D ($r = -0,28$, $p < 0,001$) [25]. В другом исследовании дотации витамина D 2000 МЕ/сут (20 нед.) в группе здоровых добровольцев (n=448) достоверно повышали уровни 25(ОН)D, но у 25% участников использование этой дозы не позволило достичь нижней границы нормы 25(ОН)D (30 нг/мл). Это было ассоциировано с наличием у добровольцев вариантов полиморфизмов GC-rs4588/GC-rs7041, VDR-rs2228570 и CYP2R1-rs10741657 ($P < 0,04$) [26].

Метаанализ 28 рандомизированных исследований показал, что дотации витамина D оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы. Уровни глюкозы натощак снижались у пациентов с ИМТ < 25 кг/м² ($P = 0,048$) или с уровнями 25(ОН)D < 30 нг/мл ($P = 0,002$). Резистентность к инсулину снижалась в подгруппе пациентов с уровнями 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл ($P = 0,021$). Эффективность профилактики СД2 была выше при использовании витамина D в дозах более 2000 МЕ/сут ($P = 0,047$) [27].

Метаанализ 24 контролируемых исследований пациентов с СД2 (n=1528) подтвердил, что дотации витамина D в дозах 2000-4000 МЕ/сут приводили к значительному повышению уровней 25(ОН)D в сыворотке крови ($+17 \pm 2,4$ нг/мл) и значительному снижению уровней гликированного гемоглобина HbA1c ($-0,30\%$, 95% ДИ $-0,45...-0,15$, $P < 0,001$), глюкозы натощак ($-0,27$ ммоль/л, 95% ДИ $-0,45...-0,09$ ммоль/л, $P = 0,003$) и индекса HOMA-IR ($-0,66$, 95% ДИ $-1,0...-0,26$, $P = 0,001$) [28].

В метаанализе 7 рандомизированных исследований ($n=465$) подтверждено влияние витамина D на снижение ремоделирования желудочков сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Приём витамина D был ассоциирован с уменьшением конечного диастолического размера левого желудочка ($-2,31$ мм, 95% ДИ $-4,15...-0,47$, $p=0,01$) и увеличением фракции выброса в нём (4,18%, 95% ДИ $0,36...7,99$, $p=0,03$). Дозы витамина D в 4000 МЕ/сут были более эффективными в уменьшении конечного диастолического размера левого желудочка, чем дозы менее 4000 МЕ/сут [29].

Метаанализ 13 рандомизированных исследований подтвердил, что дотации витамина D значительно уменьшали уровень С-реактивного белка (на $0,45$ мкг/мл в подгруппе пациентов, получавших витамин D более 4000 МЕ/сут и на $0,34$ мкг/мл среди исследований с дозой витамина D менее 4000 МЕ/сут [30].

Дотации витамина D (1600 МЕ/сут, 12 мес.) были эффективны и безопасны у пациентов с иммунодефицитом ($n=277$). Приём витамина D приводил к снижению числа пациентов, нуждающихся в терапии антибиотиками (ОШ 1,79, 95% ДИ $1,20-2,66$, $p<0,01$) [31].

В рандомизированном исследовании было показано, что дотации холекальциферола (2000 МЕ/сут, 20 нед.) способствовали реконструкции костной ткани у взрослых с выраженным дефицитом витамина D ($25(\text{OH})\text{D}<20$ нг/мл, $n=448$). Дотации холекальциферола были ассоциированы с положительными изменениями в уровнях щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I, тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b (TRAP5b) в сыворотке крови ($r=0,07-0,16$, $P<0,02$) и, в то же время, обратно пропорциональны изменениям ПТГ ($r=-0,15$, $P<0,001$). Достижение порога концентраций $25(\text{OH})\text{D}\geq 50$ нг/мл было ассоциировано с большим увеличением уровней С-концевого телопептида β -изомеризованного коллагена I типа (β -CTX) в сыворотке крови (224%, остальные – 146%; $P=0,02$) и уровней TRAP5b (22,2%, остальные – 9,1%, $P=0,007$) [32].

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффект приёма витамина D на боль у пациентов с остеоартритом коленного сустава ($n=1136$). Дотации витамина D в 2000 МЕ/сут были ассоциированы с достоверным уменьшением боли и улучшением функции по шкале WOMAC [33]. Такую дозировку очень удобно получить, принимая таблетированную форму витамина D3 (Детримакс® 2000), которая не содержит сахара, лактозы, аллергенов и ароматизаторов.

Метаанализ 6 клинических исследований подтвердил влияние дотаций витамина D (4-6 мес, дозы от 4000 МЕ/сут до 60000 МЕ/нед) на силу мышц верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев ($n=310$, возраст 21...32 года). Средняя сила мышц верхних и нижних конечностей повышалась на 20...35% для верхних конечностей ($P=0,005$) и для нижних конечностей ($P=0,04$) [34]. Удобен прием в виде капель Детримакс® Актив, который имеет чистый состав, не содержит спирта, красителей, консервантов и Е-добавок. Уникальная помпа-дозатор обеспечивает точность дозирования.

Дотации холекальциферола 2000...4000 МЕ/сут способствуют лучшему течению беременности. Метаанализ 24 клинических исследований ($n=5405$) подтвердил, что

приём витамина D во время беременности (~ 2000 МЕ/сут) ассоциирован со снижением риска малого размера плода (ОР 0,72, 95% ДИ $0,52-0,99$) [35].

Рандомизированное исследование показало эффективность дотаций витамина D в дозе 4000 МЕ/сут для снижения риска преэклампсии у беременных (код P05.1 по МКБ-10, $n=164$). Уровни $25(\text{OH})\text{D}$ повышались в большей степени в группе беременных, принимавших 4000 МЕ/сут (от $16,3\pm 5$ нг/мл до $72,3\pm 30,9$ нг/мл), чем в группе принимавших 400 МЕ/сут (от $17,5\pm 6,7$ нг/мл до $35,3\pm 20,7$ нг/мл, $p>0,0001$). Общая частота преэклампсии в исследуемой выборке составила 4,3%. По сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут, при приёме 4000 МЕ/сут число случаев преэклампсии достоверно снижалось (400 МЕ/сут: 8,6%, 4000 МЕ/сут: 1,2%, $p<0,05$). Общее количество случаев ЗРП было меньше в группе принимавших 4000 МЕ/сут холекальциферола (9,6%) по сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут (22,2%, $p=0,027$) [36].

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что потребление витамина D 2000 МЕ/сут в течение 3-го триместра ($n=169$) было эффективным для снижения перинатальной депрессии на 38-40-й неделе беременности ($p=0,01$) и для профилактики послеродовой депрессии на 4-й и на 8-й неделе после родов ($p<0,001$) [37].

Рандомизированное исследование ($n=1387$) показало, что пренатальные дотации витамина D (2400 МЕ/сут или 4000 МЕ/сут) совместно с поливитаминным препаратом (дополнительно содержащим 400 МЕ/сут витамина D), снижали на 26% риск возникновения у детей астмы или свистящего дыхания в возрасте до 3 лет (ОР 0,74, 95% ДИ $0,57-0,96$, $p=0,02$) [38].

Коррекцию недостаточности витамина D можно проводить с помощью Детримакс®, витамина D3, содержащего 2000 МЕ холекальциферола в 1 таблетке. Детримакс® имеет удобную форму выпуска: таблетки позволяют точно дозировать и восполнять дефицит витамина D3 в организме [39].

Для профилактики гиповитаминоза D при уровне $25(\text{OH})\text{D}$ 20-30 нг/мл следует принимать витамин D в дозе 2000 МЕ/сут (Детримакс® 2000 МЕ) или 6000-14000 МЕ/нед. Идеально для таких дозировок подходит Детримакс® Актив, масляный раствор витамина D, физиологичен для организма, обеспечивает высокое усвоение витамина D за счет масляной формы, поэтому более предпочтителен при употреблении. При ожирении, синдроме мальабсорбции, при приеме лекарственных средств, влияющих на метаболизм витамина D: 4000-6000 МЕ/сут. (Детримакс® Актив). Профилактическая доза витамина D – 1000-2000 МЕ в сутки (Детримакс® 2000 МЕ, 0,5-1 таб/сут) может применяться в течение достаточно длительных интервалов времени (6 мес. и более) [24].

За последние десять лет были проведены многочисленные исследования, оценивающие состояние витамина D в странах по всему миру. В Казахстане проводилось кросс-секционное исследование с оценкой состояния витамина D у взрослого населения обоего пола, проживающего в различных географических районах Казахстана, и выяснение возможных факторов, способствующих развитию дефицита витамина D. Выяснилось, что низкий уровень витамина D (<20 нг/мл) был более распространен среди женщин (64,7-79,0%) по сравнению с мужчинами (29,6-56,1%). Наиболее пострадавшей от дефицита ока-

залась группа в возрасте от 40 до 59 лет, в которой доля лиц с нормальным диапазоном содержания 25(OH)D в сыворотке крови составляла всего 5,6%. Неблагоприятная ситуация наблюдалась и в возрастной группе 60 лет и старше, где концентрация 25(OH)D была нормальной только у 14,4% лиц [40]. Таким образом, профилактика дефицита витамина D должна стать одной из наиболее важных профилактических программ здравоохранения Казахстана для оптимизации состояния здоровья населения.

ВЫВОДЫ

Негативные последствия гиповитаминоза D и наличие недостаточности витамина D у 80% населения делают преодоление гиповитаминоза D задачей государственной важности. Реальные возможности витамина D для помощи пациентам с нарушениями углеводного и жирового обмена, с повышенным уровнем неспецифического воспаления, туберкулёзом, для женщин с высоким риском патологий беременности и др. были показаны в сотнях результативных клинических исследований.

Для учета всего этого огромного мирового опыта необходимо решить проблему отделения результативных исследований от безрезультатных. Настоящий анализ показал, что безрезультатные публикации в буквальном смысле слова написаны по шаблону. Проведенный анализ шаблона безрезультатных исследований показал, что индивидуумы, делающие вид, что строго придерживаются буквы «доказательности», практически всегда допускают грубейшие ошибки и в клинической медицине, и в фармакологии, и в биохимии, и в математических методах анализа сложных данных. Поэтому при анализе результативных исследований необходимо использование специальной «шумовки», которая бы позволяла снимать пену безрезультатности. В качестве такой «шумовки» мы использовали разработанные нами алгоритмы интеллектуального анализа текстов научных публикаций.

Одним из важнейших результатов проведённого нами анализа 4167 клинических исследований витамина D является то, что дозировки в 2000 - 4000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности, причем

для всех исследованных диагнозов. Дотации витамина D можно обеспечить с помощью таблетированной формы Детримакс® 2000 МЕ или Детримакс® Актив, который обеспечивает удобство и точность дозирования. При использовании таких доз витамина D не отмечается никаких достоверных негативных последствий, устраняется замедленный отклик концентраций 25(OH)D в крови пациента, компенсируются аномалии генетического профиля пациентов. Дотации холекальциферола в дозах 2000-4000 МЕ/сут оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы, снижают ремоделирование желудочков при ХСН, уменьшают уровень С-реактивного белка, снижают потребность в антибиотиках, усиливают реконструкцию костной ткани, снижают боль у пациентов с остеоартритом коленного сустава, увеличивают силу мышц верхних и нижних конечностей. Использование таких дозровок во время беременности ассоциировано со снижением риска малого для гестационного возраста размера плода, преэклампсии, перинатальной и послеродовой депрессии и имеют долговременные эффекты на здоровье детей (например, снижение риска астмы или свистящего дыхания в возрасте 0-3 года).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представительства "Unipharm Laboratories Limited" ("Юнифарм Лабораториз Лимитед") в Республике Казахстан оказала помощь в поиске полнотекстных публикаций по теме статьи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Статья опубликована при поддержке Представительства "Unipharm Laboratories Limited" ("Юнифарм Лабораториз Лимитед") в Республике Казахстан.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГеотарМед, 2017; 750 с. ISBN. 978-5-9704-4058-2
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Е.Д. и др. Витамин D и эстрогензависимые опухоли // Гинекология. 2018;1:23-30
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Акшулаков С.К. и др. О влиянии витамина D на восприятие боли // Наука и здравоохранение. 2020;5:13-19
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Базарбекова Р.Б. Значение витамина D в поддержании функции щитовидной железы // Вестник эндокринологии (Казахстан). 2019;2:3-14
5. Halm B.M., Lai J.F., Pagano I, et al. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics // J Am Coll Nutr. 2013;32(4):215-23. doi: 10.1080/07315724.2013.821886. PubMed PMID: 24024766
6. Summers E. Weasel Words: 200 Words You Shouldn't Trust: 200 Words You Can't Trust. Chambers (Ed.), Slang & Idiom Dictionaries, 2009, ISBN-13: 978-0550104762

REFERENCES

1. Gromova OA, Torshin IY. Vitamin D - smena paradigm [Vitamin D - a paradigm shift]. M.: GeotarMed, 2017, 750 p. ISBN. 978-5-9704-4058-2 (In Russ.)
2. Gromova OA, Torshin IY, Frolova ED, et al. Vitamin D and estrogen-dependent tumors. *Gynekologia = Gynecology*. 2018;1:23-30. (In Russ.)
3. Gromova OA, Torshin IY, Akshulakov SK, et al. Effect of vitamin D on pain perception. *Nauka i zdavookhranenie = Science and Healthcare*. 2020;5:13-19. (In Russ.)
4. Gromova OA, Torshin IY, Bazarbekova RB. The importance of vitamin D in maintaining thyroid function. *Vestnik endokrinologii = Endocrinology bulletin (Kazakhstan)*. 2019;2:3-14. (In Russ.)
5. Halm B.M., Lai J.F., Pagano I, et al. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics. *J Am Coll Nutr*. 2013;32(4):215-23. doi: 10.1080/07315724.2013.821886. PubMed PMID: 24024766

7. Watson D. Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon. Knopf, 1stEd. 2004, 357 p. ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210

8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. Об ошибках мета-анализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных // Эффективная фармакотерапия. 2019;15(9). Кардиология и ангиология. 1: 26–34. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34

9. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. Об ошибках мета-анализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и мета-анализ клинически однородных исследований // Эффективная фармакотерапия. 2019;15(9). Кардиология и ангиология. 1: 36–43. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-36-43

10. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(1):16-28

11. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013;23(2):319-327

12. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(3):483-496

13. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния // Фарматека. 2013;13(266):95-104

14. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. 747 с. ISBN 978-5-4439-0051-3

15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):38-47. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1261>

16. Захарова И.Н., Громова О.А., Климов Л.Я. и др. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания // Медицинский совет. 2018;2:32-41. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-32-41

17. Scragg R., Khaw K.T., Toop L. et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. 2018 Nov 1;4(11):e182178. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2178. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30027269

18. Goncalves A., Margier M., Tagliaferri C. et al. Pinorelinol of olive oil decreases vitamin D intestinal absorption // Food Chem. 2016 Sep 1; 206:234-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.03.048

19. Goncalves A., Roi S., Nowicki M. et al. Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption // Food Chem. 2015 Apr 1;172:155-60. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.021

20. Haddock L., Vázquez M.C., Rivera R., et al. The kinetics of D3-3H metabolism in tropical sprue // P R Health Sci J. 1985 Mar;4(1):47-56. PMID: 3006114

21. Batchelor A.J., Compston J.E. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D3 in subjects receiving a high-fibre diet // Br J Nutr. 1983 Mar;49(2):213-6

22. Hidiroglou M. Kinetics of intravenously administered 25-hydroxyvitamin D3 in sheep and the effect of exposure to ultraviolet radiation // J Anim Sci. 1987 Sep;65(3):808-14. PMID: 3667442

23. Ng K., Scott J.B., Drake B.F. et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial // Am J Clin Nutr. 2014 Mar;99(3):587-98. doi: 10.3945/ajcn.113.067777

24. Hin H., Tomson J., Newman C. et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care // Osteoporos Int. 2017 Mar; 28(3):841-851. doi: 10.1007/s00198-016-3833-y

6. Summers E. Weasel Words: 200 Words You Shouldn't Trust: 200 Words You Can't Trust. Chambers (Ed.), Slang & Idiom Dictionaries, 2009, ISBN-13: 978-0550104762

7. Watson D. Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon. Knopf, 1stEd. 2004, 357p. ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210

8. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava ZD. Bias in meta-analyses of the cardiovascular effects of omega-3 PUFAs. Part 1. Pharmacological and clinical aspects of evidence in the era of post-genomic research, artificial intelligence and big data analysis. *Effektivnaia farmakoterapiia = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(9):26–34. (In Russ.)

9. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava Z.D. Bias in meta-analyses of the cardiovascular effects of omega-3 PUFAs. Part 2. Data mining and meta-analysis of clinically homogeneous studies. *Effektivnaia farmakoterapiia = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(9):36–43. (In Russ.)

10. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;1:16-28

11. Torshin IY. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;2:319-327

12. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;3:483-496

13. Torshin IY, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoinformation analysis of the orotic acid molecule indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the magnesium ligand. *Farmateka = Pharmateka*. 2013;13:95-104. (In Russ.)

14. Torshin IY, Gromova OA. Expert data analysis in molecular pharmacology. М.: 2012; 748 p. ISBN 978-5-4439-0051-3. (In Russ.)

15. Gromova OA., Torshin IY, Zakharova IN, et al. Dosing vitamin D in children and adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Issues of modern pediatrics*. 2015;14:38-47. (In Russ.)

16. Zakharova IN, Gromova OA, Klimov LY, et al. Efficiency of prevention and correction of hypovitaminosis D in young children in Russia, depending on the region of residence. *Meditsinskii sovet = Medical advice*. 2018;2:32-41. (In Russ.)

17. Scragg R, Khaw KT, Toop L, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):e182178. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2178. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30027269

18. Goncalves A, Margier M, Tagliaferri C, et al. Pinorelinol of olive oil decreases vitamin D intestinal absorption. *Food Chem*. 2016 Sep 1; 206:234-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.03.048

19. Goncalves A, Roi S, Nowicki M, et al. Fat-soluble vitamin intestinal absorption: absorption sites in the intestine and interactions for absorption. *Food Chem*. 2015 Apr 1;172:155-60. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.021

20. Haddock L, Vázquez MC, Rivera R, et al. The kinetics of D3-3H metabolism in tropical sprue. *P R Health Sci J*. 1985 Mar;4(1):47-56. PMID: 3006114

21. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D3 in subjects receiving a high-fibre diet. *Br J Nutr*. 1983 Mar;49(2):213-6

22. Hidiroglou M. Kinetics of intravenously administered 25-hydroxyvitamin D3 in sheep and the effect of exposure to ultraviolet radiation. *J Anim Sci*. 1987 Sep;65(3):808-14. PMID: 3667442

23. Ng K, Scott JB, Drake BF, et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Mar;99(3):587-98. doi: 10.3945/ajcn.113.067777

24. Hin H, Tomson J, Newman C, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int*. 2017 Mar; 28(3):841-851. doi: 10.1007/s00198-016-3833-y

25. Gaffney-Stomberg E., Lutz L.J., Shcherbina A., et al. Association Between Single Gene Polymorphisms and Bone Biomarkers and Response to Calcium and Vitamin D Supplementation in Young Adults Undergoing Military Training // *J Bone Miner Res.* 2017 Mar;32(3):498-507. doi: 10.1002/jbmr.3008
26. Yao P., Sun L., Lu L., et al. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D Responses to Vitamin D Supplementation // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;102(1):100-110. doi: 10.1210/jc.2016-2930.ID:27768857
27. He S., Yu S., Zhou Z. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis // *Biomed Rep.* 2018 May;8(5):475-484. doi: 10.3892/br.2018.1074
28. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024.ID:28957454
29. Zhao J.D., Jia J.J., Dong P.S. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2018 Aug 30;8(8):e020545. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020545.ID:30166289
30. Yu Y., Tian L., Xiao Y., et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62-73. doi: 10.1159/000490358.
31. Norlin A.C., Hansen S., Wahren-Borgstrom E., et al. Vitamin D Supplementation and Antibiotic Consumption - Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden // *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163451. doi: 10.1371/journal.pone.0163451. eCollection 2016.ID:27657724
32. Yao P., Sun L., Xiong Q., et al. Cholecalciferol Supplementation Promotes Bone Turnover in Chinese Adults with Vitamin D Deficiency // *J Nutr.* 2018 Apr 20.pii: 4979595. doi: 10.1093/jn/nxy032.ID:29897564
33. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Surg.* 2017 Oct;46:14-20. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.010.
34. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // *J Sci Med Sport.* 2015 Sep;18(5):575-80. doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.022.
35. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H., et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 1;172(7):635-645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302. ID: 29813153
36. Ali A.M., Alobaid A., Malhis T.N., et al. Effect of vitamin D supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial // *Clin Nutr.* 2018 Mar 2. pii: S0261-5614(18)30088-8. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.023. ID: 29550150
37. Vaziri F., Nasiri S., Tavana Z., et al. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Aug 20;16:239. doi: 10.1186/s12884-016-1024-7. ID: 27544544
38. Wolsk H.M., Chawes B.L., Litonjua A.A., et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials // *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186657. doi: 10.1371/journal.pone.0186657. eCollection 2017. ID: 29077711
39. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина Д и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 92с.
40. Gromova O.A., Doschanova A.M., Lokshine V.N., et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 May;199:105565. PMID: 31812522. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105565
25. Gaffney-Stomberg E., Lutz L.J., Shcherbina A., et al. Association Between Single Gene Polymorphisms and Bone Biomarkers and Response to Calcium and Vitamin D Supplementation in Young Adults Undergoing Military Training. *J Bone Miner Res.* 2017 Mar;32(3):498-507. doi: 10.1002/jbmr.3008
26. Yao P., Sun L., Lu L., et al. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D Responses to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;102(1):100-110. doi: 10.1210/jc.2016-2930.ID:27768857
27. He S., Yu S., Zhou Z. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2018 May;8(5):475-484. doi: 10.3892/br.2018.1074
28. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024.ID:28957454
29. Zhao JD, Jia JJ, Dong PS. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018 Aug 30;8(8):e020545. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020545.ID:30166289
30. Yu Y, Tian L, Xiao Y, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62-73. doi: 10.1159/000490358
31. Norlin AC, Hansen S, Wahren-Borgstrom E, et al. Vitamin D Supplementation and Antibiotic Consumption - Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163451. doi: 10.1371/journal.pone.0163451. eCollection 2016.ID:27657724
32. Yao P., Sun L., Xiong Q., et al. Cholecalciferol Supplementation Promotes Bone Turnover in Chinese Adults with Vitamin D Deficiency. *J Nutr.* 2018 Apr 20.pii: 4979595. doi: 10.1093/jn/nxy032.ID:29897564
33. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Oct;46:14-20. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.08.010
34. Tomlinson PB, Joseph C, Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2015 Sep;18(5):575-80. doi: 10.1016/j.jsams.2014.07.022
35. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 1;172(7):635-645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302. ID: 29813153
36. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, et al. Effect of vitamin D supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2018 Mar 2. pii: S0261-5614(18)30088-8. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.023. ID: 29550150
37. Vaziri F, Nasiri S, Tavana Z, et al. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Aug 20;16:239. doi: 10.1186/s12884-016-1024-7. ID: 27544544
38. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186657. doi: 10.1371/journal.pone.0186657. eCollection 2017.ID:29077711
39. Рекомендации Россииской ассоциатсии по остеопорозу. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и калтсия среди взрослого населения и у патиентов с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 92 п.
40. Gromova OA, Doschanova AM, Lokshine VN, et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 May;199:105565. PMID: 31812522. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105565