

Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам

А. С. Духанин, ORCID: 0000-0003-2433-7727, das03@rambler.ru

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. В обзоре литературы представлены актуальные данные о происхождении и источниках промышленного производства витамина D, описаны особенности метаболизма, биологические и фармакологические свойства различных витаминеров витамина D. Витамеры витамина D – это группы структурно аналогичных молекул, различающихся наличием определенных функциональных групп и биологической активностью. Подробно рассмотрена роль мицеллообразования в механизмах абсорбции и усвоения колекальциферола; обоснованы фармацевтические технологии, которые позволяют повысить его биодоступность. В зависимости от лекарственной формы и времени появления в РФ предложено разделить лекарственные препараты витамина D на три поколения. Первое поколение – препараты рыбьего жира; второе – витамин D в масляном растворе; третье – витамин D в составе водного раствора мицелл. Препараты третьего, последнего поколения на данный момент являются самыми современными, так как нивелируют недостатки предыдущих двух поколений (рыбьего жира и масляного раствора) и обладают главным преимуществом – высокой биодоступностью вне зависимости от наличия у пациента заболеваний желудочно-кишечного тракта и состава сопутствующей пищи (за счет содержания готовых мицелл). Обобщены показания к применению препаратов витамина D для лечения, профилактики и поддержания целевого уровня витамина D у детей и взрослых в зависимости от действующего вещества (колекальциферол, эргокальциферол) и его лекарственной формы (капли, таблетки, капсулы).

Ключевые слова: колекальциферол, метаболиты витамина D, лекарственные формы, солюбилизация, мицеллообразование.

Для цитирования: Духанин А. С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001

Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects

Aleksandr S. Dukhanin, ORCID: 0000-0003-2433-7727, das03@rambler.ru

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. The literature review presents current data on the origin and sources of industrial production of vitamin D, and describes the features of metabolism, biological and pharmacological properties of various vitamin D vitamers. Vitamin D vitamers are groups of structurally similar molecules that differ in the presence of certain functional groups and biological activity. The role of micellization in the mechanisms of absorption and assimilation of cholecalciferol is considered in detail; justified pharmaceutical technologies that improve its bioavailability. Depending on the dosage form and time of appearance in the Russian Federation, it is proposed to classify vitamin D drugs in the Russian Federation into three generations. First generation – fish oil preparations; second-generation drugs – vitamin D in an oil solution; the third generation – vitamin D as part of an aqueous solution of micelles. Preparations of the 3rd last generation, at the moment, are the most modern, as they level out the shortcomings of the previous two generations (fish oil and oil solution), and have the main advantage – high bioavailability, regardless of the patient's gastrointestinal diseases and the composition of the accompanying food (due to the content of finished micelles). The indications for the use of vitamin D preparations for the treatment, prevention and maintenance of the target level of vitamin D in children and adults are summarized, depending on the active substance (cholecalciferol, ergocalciferol) and its dosage form (drops, tablets, capsules).

Keywords: cholecalciferol, vitamin D metabolites, dosage forms, solubilization, micellization.

For citation: Dukhanin A. S. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects // Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001

2022 год ознаменовался 100-летним юбилеем открытия витамина D. Американский ученый-физиолог Элмер Вернер Макколлум в 1922 г. в лабораторном эксперименте на животных доказал, что рыбий жир, помимо открытого им же в 1913 г. витамина А, содержит вещество, которое предотвращает развитие рахита, и обозначил его как витамин D [1].

Дальнейшие исследования позволили установить состав и физико-химические свойства различных форм витамина D, определить пути его метаболизма и механизмы действия, а также выявить широкий спектр его биологических эффектов, плейотропный характер и роль дефицита витамина D в развитии целого ряда патологических состояний и заболеваний.

Пул витамина D в организме человека формируется из двух источников – 20% поступает алиментарным путем, 80% синтезируется в кератиноцитах кожи под воздействием ультрафиолетового света с длиной волны 290–350 нм. Витамин D, поступающий из пищевых источников, как правило, представлен двумя молекулами – эргокальциферолом (преимущественно из пищи растительного происхождения) и колекальциферолом (преимущественно из пищи животного происхождения). Эндогенный синтез в кератиноцитах кожи приводит к образованию колекальциферола из 7-дегидрохолестерина путем изомеризации под действием УФ-излучения и температуры тела. Важно отметить, что как колекальци-

Таблица 1

Метаболиты витамина D ₃ [5] / Vitamin D ₃ metabolites [5]		
Предшественник	7-дегидрохолестерин	Провитамин D
Изомер, образующийся в результате облучения УФ-светом	Превитамин D ₃	Превитамин D
Изомер, образующийся в результате температурной реакции	Витамин D ₃ (колекальциферол)	Витамин D
Основная циркулирующая форма	25(OH)D ₃ (25-гидроксивитамин D ₃ , или 25-гидроксиколекальциферол)	25(OH)D (25-гидроксивитамин D, или кальцитриол)
Активная форма	1α,25(OH) ₂ D ₃ (1α,25-дигидроксивитамин D ₃ , или 1α,25-дигидроксиколекальциферол)	1α,25(OH) ₂ D (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол)

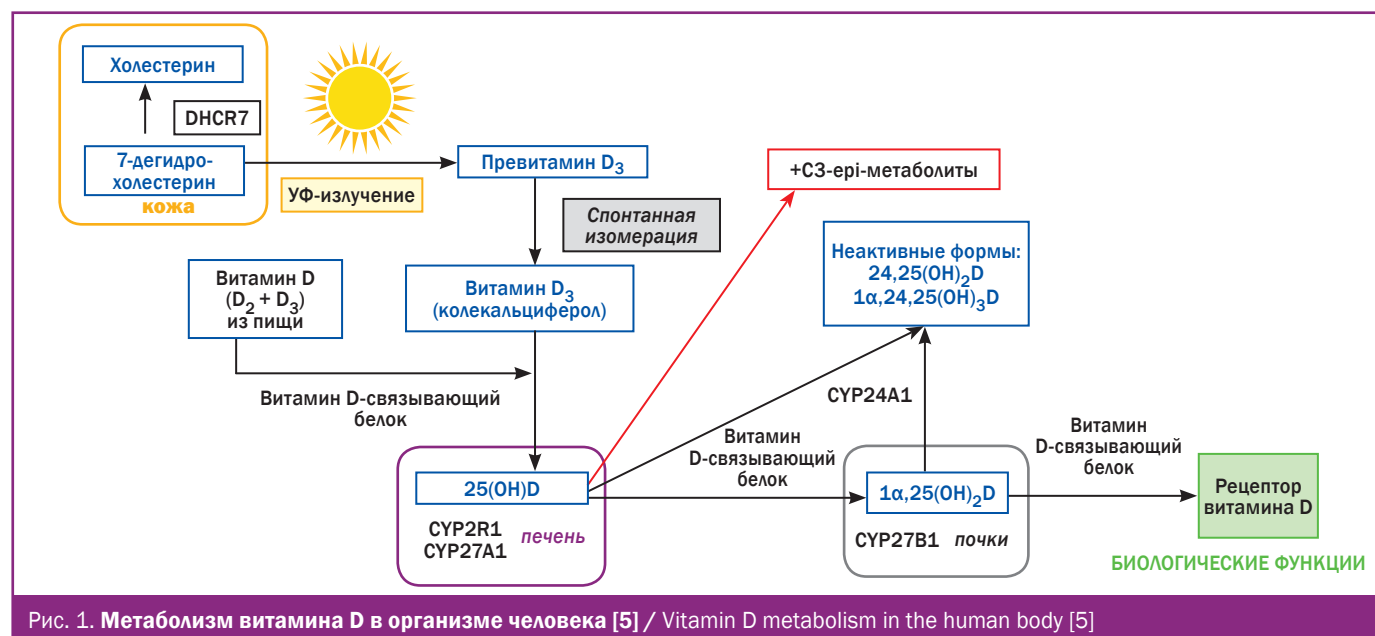
ферол, так и эргокальциферол биологически инертны [2].

Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме колекальциферол должен пройти два последовательных этапа метаболических превращений в виде реакций гидроксилирования (рис. 1). Результатом первого этапа гидроксилирования, который происходит в печени, является образование 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], также известного как кальцитриол [3]. Второй этап превращения нативного витамина D происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 (1α-гидроксилазы), результатом чего является синтез физиологически активного D-гормона, 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], или кальцитриола [4].

Сывороточный уровень кальцитриола преимущественно зависит от

активности изоформы цитохрома P450 (CYP27B1) в почках, которая находится под контролем паратиреоидного гормона (ПТГ), а также жестко регулируется отрицательной обратной связью. Последняя замыкается ингибированием CYP27B1 высокими концентрациями самого кальцитриола и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) превращает 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в не обладающие биологической активностью метаболиты, выводимые из организма с желчью. Процесс 24-гидроксилирования регулируется реципрокно 1α-гидроксилированию [5].

Таким образом, понятие «витамин D» объединяет группу структурно аналогичных молекул (витаминов), различающихся наличием определенных функциональных групп и биологической активностью (табл. 1). Помимо



вышеуказанных витаминеров витамина D были синтезированы альфакальцидол и эльдекальцитол, которые, наряду с эргокальциферолом, колекальциферолом, кальцитриолом и кальцитриолом, используются для лечения дефицита витамина D.

Плейотропность действия витаминов D и его роль в развитии широкого круга патологических состояний определяют интерес научного сообщества к проблеме дефицита и недостаточности витамина D.

Дефицит и недостаточность витамина D являются широко распространенными состояниями на глобальном уровне: так, дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) в США страдает 24% взрослого населения, в Канаде – 37%, в Европе – 40%. В некоторых странах Индо-Тихоокеанского региона и Африки (Индия, Пакистан, Тунис) распространенность тяжелого дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 12 нг/мл) составляет 20% среди населения [6]. В России распространенность дефицита и недостаточности витамина D также высока: в нескольких эпидемиологических исследованиях 2012-2018 гг. продемонстрировано, что распространенность дефицита витамина D у взрослых составляла 64,5-94% популяции в зависимости от региона [7, 8]. Многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации, проведенное в 2020 г. в 10 регионах РФ, показало, что 72% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D (39% – дефицит, 33% – недостаточность) [9].

Схемы лечения, поддерживающей терапии и профилактики дефицита и недостаточности витамина D у детей и взрослых разработаны и внедрены в клиническую практику. Для лечения и профилактики дефицита витамина D рекомендуется использовать колекальциферол у детей, а у взрослых – колекальциферол для лечения и колекальциферол или эргокальциферол – для профилактики [5, 10, 11]. В РФ зарегистрированы преимущественно препараты колекальциферола (16 препаратов колекальциферола и лишь один – эргокальциферол) [12]. Традиционно действующее вещество лекарственных препаратов витамина D₃ обозначается как колекальциферол, в то время как в транскрипции БАД используется термин «холекальциферол» [13].

Колекальциферол демонстрирует сравнительно большую эффективность в отношении поддержания стабильной концентрации 25(OH)D при длительном приеме по сравнению с эргокальциферолом (витамином D₂) – формой витамина D растительного происхождения, в связи с чем для коррекции статуса витамина D рациональнее использовать именно колекальциферол, а не эргокальциферол.

Назначение активных метаболитов витамина D и их аналогов (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол) рекомендовано пациентам с установленным нарушением метаболизма витамина D по абсолютным и относительным показаниям. При этом следует учитывать, что:

- они замещают только гиперкальциемическое действие витамина D;
- не влияют на коррекцию уровней 25(OH)D₃ в крови;
- практически не участвуют в плейотропных (внекостных) эффектах;
- назначаются только под врачебным контролем уровней кальция в крови и моче ввиду потенциальной возможности развития гиперкальциемии/гиперкальциурии [14].

Зарегистрированные препараты витамина D₃ содержат субстанцию колекальциферола фармацевтического качества, полученную промышленным способом. В рамках современного процесса промышленного производства колекальциферол получают путем УФ-облучения 7-дегидрохлестерина, который, в свою очередь, синтезируют из холестерина в ходе нескольких химических реакций. Исходный субстрат – холестерин животного происхождения, который в промышленных масштабах получают из шерстяного жира овец. Состриженную с овец шерсть отмыывают, получая смесь жиров, включая до 15% холестерина, которая служит источником для экстракции холестерина в химически чистом виде. Таким образом, основным промышленным источником витамина D

является холестерин животного происхождения. Колекальциферол, содержащийся в лекарственных препаратах, идентичен тому, что образуется в коже, но при этом он лучше поддается количественному анализу [15].

Эффективность терапии препаратами витамина D в значительной мере определяется биодоступностью действующего вещества из лекарственной формы, которая, в свою очередь, зависит от физико-химических параметров активной субстанции (D₂, D₃, 25(OH)D₃). К таким физико-химическим параметрам относятся растворимость в воде и коэффициент растворимости в липидах, выражаемые как logS и logP (табл. 2).

Для колекальциферола характерны максимально выраженные гидрофобные свойства, в то время как липофильность кальцитриола проявляется в существенно меньшей степени (на 1-2 порядка, т. е. в 10-100 раз меньше). 25(OH)D₃ по данным показателям занимает промежуточное положение.

Абсорбция всех жирорастворимых витаминов, включая колекальциферол, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) обеспечивается за счет эмульсификации и образования мицелл.

Мицеллы – наночастицы (10-1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора (рис. 2). Именно за счет образования смешанных мицелл (витамин D, липиды, желчные кислоты) и происходит «солюбилизация» витамина D, то есть переход в водорастворимую форму [17].

В водной среде мицеллы образованы амфифильными молекулами (поверхностно активными веществами, или эмульгаторами), то есть молекулами, имеющими гидрофобный «хвост» (выталкиваемый из водного раствора вследствие сил поверхностного натяжения) и гидрофильную «голову» (напротив, обладающую повышенным сродством к водному раствору). Поскольку

Таблица 2
Физико-химические показатели соединений витамина D [16] / Physicochemical parameters of vitamin D compounds [16]

Параметр	D ₃	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
Растворимость в воде, мг/мл	0,00038	0,0022	0,00667
logS	-6,0	-5,3	-4,8
logP	7,13	5,65	4,35
Примечание. D ₃ – колекальциферол, 25(OH)D ₃ – кальцитриол, 1,25(OH) ₂ D ₃ – кальцитриол.			

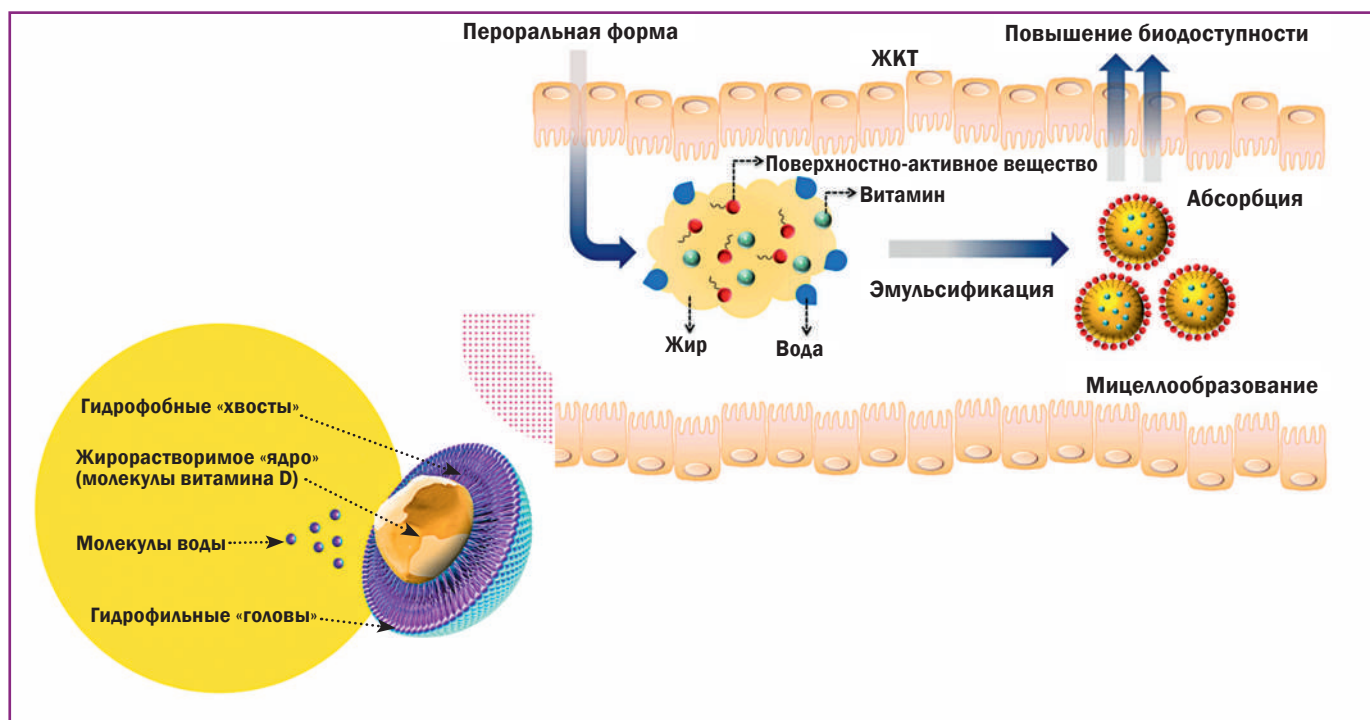


Рис. 2. Схематическое изображение мицеллообразования и последующей абсорбции витамин D-содержащих мицелл в ЖКТ [адаптировано из 18] / Schematic representation of micellization and subsequent absorption of vitamin D-containing micelles in the gastrointestinal tract [adapted from 18]

гидрофобные хвосты амфифильных молекул выталкиваются из водного раствора, энергетически выгодной является такая конфигурация, в которой гидрофобные концы «скрыты» от растворителя, а гидрофильные «головы» молекул, наоборот, максимально взаимодействуют с молекулами воды [18, 19] (рис. 2).

В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в просвете тонкого кишечника под действием природных эмульгаторов — желчных кислот в присутствии пищевых жиров. Состав пищевых жиров способен оказывать влияние на абсорбцию витамина D: так, например, включение длинноцепочечных жирных кислот в состав мицеллы может приводить к увеличению ее размера и замедлению диффузии в энтероциты. В клиническом исследовании было показано, что диета, богатая мононенасыщенными жирными кислотами, способствовала повышению эффективности терапии препаратами витамина D у здоровых пожилых лиц, а диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), — наоборот, снижала эффективность терапии [20–22]. Дефицит желчных кислот при патологии существенно снижает всасывание витамина D в кишечнике [19].

Какой практический вывод можно сделать из приведенных данных?

Солюбилизация через мицеллообразование является наиболее значимым событием именно для колекальциферола, определяющим его биодоступность. Фармацевтические технологии, которые содействуют решению данной задачи, способствуют абсорбции и усвоению колекальциферола. Примером успешной реализации такого подхода служит разработка водорастворимых форм витамина D₃.

Три поколения лекарственных форм витамина D в РФ

Первое поколение — препараты рыбьего жира (РЖ). Препараты витамина D в силу высокой фармакологической активности действующего начала должны проходить строгую стандартизацию по составу. Если источником витамина D служит РЖ, процесс стандартизации существенно затруднен в силу разнородного состава РЖ [23]. Проведенное комплексное исследование состава РЖ с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений позволило отнести препараты на основе РЖ к группе наименее стандартизированных [23]. Следовательно, стандартизация состава является слабым звеном в производстве витамин D-содержащих препаратов первого поколения на основе РЖ.

Итак, препараты витамина D первого поколения наименее стандартизованы и представляют собой РЖ с широкой палитрой различных биологически активных веществ: витамины D₃ и A, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты (ДГК и ЭПК), другие ПНЖК.

Препараты второго поколения — витамин D в масляном растворе — избежали главного недостатка средств первого поколения: они имеют более высокую стандартизацию. Это достигается прежде всего за счет отсутствия в исходном сырье других биологически активных соединений. «Подводный камень» второго поколения препаратов витамина D — ограничения всасывания и низкая биодоступность содержащегося в них витамина D при ряде патологий ЖКТ (гипофункция печени, желчного пузыря, муковисцидоз и другие).

Третье поколение — водный мицеллярный раствор, содержащий готовые мицеллы.

Разработка и создание препаратов третьего поколения основаны на принципиальном значении мицеллообразования для полноценного всасывания витамина D.

Мицеллярная форма обеспечивает хорошую степень всасывания витамина D независимо от состава диеты,

состояния печени и синтеза желчных кислот [24]. Форма витамина D₃ в виде водного раствора мицелл важна потому, что физиологическое усвоение витамина D₃ в кишечнике происходит только при участии желчных кислот (что подразумевает образование мицелл). У пожилых, пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями морфологии и функции печени (стеатогепатитом и др.) или при соблюдении определенных диет секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в том числе из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов.

Водорастворимая форма препаратов третьего поколения витамина D самодостаточна, так как содержит компоненты для самостоятельного формирования (самосборки) мицелл и последующей абсорбции в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки, где скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока. В отличие от масляной, водорастворимая форма препаратов третьего поколения витамина D эффективна для коррекции гиповитаминоза D у пациентов с нарушениями всасывания жиров [24].

Первым представителем препаратов витамина D третьего поколения является Аквадетрим — водорастворимая фармацевтическая форма колекальциферола. В 1 мл раствора (30 капель) содержится 15 000 МЕ активного вещества (500 МЕ в 1 капле) [25]. В составе Аквадетрима витамин D₃ переводится в водную фазу именно за счет мицеллообразования с использованием эмульгатора глицерилтрицинолеат макрогола (субстанция Cremophor®EL). В водных растворах эмульгатор солюбилизирует (т. е. переводит в мицеллообразную форму) жирорастворимые витамины A, D, E и K.

Большинство препаратов колекальциферола на российском рынке представлены в виде водных или масляных растворов и капель для приема внутрь, которые требуют тщательного самостоятельного отмеривания разовой дозы пациентом. Эта особенность может снижать его приверженность лечению и приводить к ошибкам в дозировании. В 2020 г. были зарегистрированы растворимые таблетки с действующим веществом колекальциферол, которые образуют водный раствор витамина D, содержащие стандартизованную

дозу действующего вещества (500, 1000, 2000 МЕ) [26].

Заключение

Жирорастворимые витамины усваиваются только в присутствии жирных кислот (олеиновая, полиненасыщенная эйкозапентаеновая) и стимулируемых приемом пищи желчных кислот. В норме всасывание витамина D происходит при обязательном участии и желчных, и жирных кислот за счет мицеллообразования (эмульгации). Однако далеко не все пищевые жиры способствуют усвоению витамина D (пальмитаты в составе маргарина и свиного жира могут тормозить его всасывание). Многие пациенты плохо переносят жирную пищу или страдают той или иной патологией печени, приводящей к снижению синтеза желчных кислот. Он также снижается в пожилом возрасте и у практикующих диеты для снижения веса, бывает недостаточно высоким у детей первого года жизни вследствие незрелости ферментной системы. Мицеллированные (водорастворимые) растворы витамина D (Аквадетрим) обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава диеты, состояния печени и биосинтеза желчных кислот. Согласно предложенной нами классификации препараты витамина D, используемые для коррекции его потребления, в зависимости от лекарственной формы можно разделить на три поколения. Первое — это РЖ, где витамин D входит в сложный комплекс биологически активных веществ наряду с другими липофильными соединениями (такими как омега-3 ПНЖК), что значительно затрудняет точное дозирование и прием препарата. Второе поколение — витамин D в масляном растворе. Недостаток — нарушение всасывания у пациентов с заболеваниями ЖКТ, пожилых и детей первого года жизни. И, наконец, третье, последнее по времени, поколение представлено витамином D в составе водного раствора мицелл (водорастворимая или мицеллированная форма витамина D). Появлением водорастворимых препаратов третьего поколения мы обязаны фундаментальному представлению о том, что солюбилизация и мицеллообразование критически важны для усвоения витамина D. Главное преимущество современных препаратов третьего поколения — это высокая био-

доступность, независимо от наличия у пациента заболеваний ЖКТ и состава сопутствующей пищи (за счет содержания готовых мицелл) [14]. Препараты третьего поколения колекальциферола в виде водорастворимой фармацевтической формы — самые современные средства в рамках эволюционного развития лекарственных средств витамина D в РФ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Conlan Roberta, Elizabeth Sherman. «Unraveling the Enigma of Vitamin D». National Academy of Sciences. October 2000. <http://www.nasonline.org/publications/beyond-discovery/vitamin-d.pdf>.
2. Meza-Meza M. R., Ruiz-Ballesteros A. I., de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator // Crit Rev Food Sci Nutr. 2022; 62 (11): 3042-3062. DOI: 10.1080/10408398.2020.1862753.
3. Girgis E., Reyad A. A. Vitamin D: Pharmacology and Clinical Challenges in Oral Health Care // J Int Acad Periodontol. 2019; 21 (3): 118-124.
4. Holick M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention // Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2017; 18: 153-165.
5. Клинические рекомендации Российской ассоциацией эндокринологов по профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослых, 2021. [Clinical guidelines by the Russian Association of Endocrinologists for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults, 2021.]
6. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide // Eur J Clin Nutr. 2020; 74: 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
7. Петрушкина А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018; 3 (21): 15-20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>. [Petrushkina A. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation // Osteoporoz i osteopatii. 2018; 3 (21): 15-20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>.]
8. Каронова Т. Л., Михеева Е. П., Никитина И. Л., Беляева О., Тодиева А. М., Попова П. В., Андреева А. Т., Глоба П. Ю., Белецкая И. С., Васильева Е. Ю., Гринев Е. Н., Галкина О. В. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья // Остеопороз и остеопатии. 2016; 2 (19): 45-46.

- [Karonova T. L., Mikheyeva Ye. P., Nikitina I. L., Belyayeva O., Todiyeva A. M., Popova P. V., Andreyeva A. T., Globa P. Yu., Beletskaya I. S., Vasil'yeva Ye. Yu., Grineva Ye. N., Galkina O. V. The level of vitamin D sufficiency among residents of the North-West region of the Russian Federation and the significance of vitamin D deficiency for health // Osteoporoz i osteopatii. 2016; 2 (19): 45-46.]
9. Суплотова Л. А., Авдеева В. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Трошина Е. А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021; 2 (66): 84-92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>. [Suplotova L. A., Avdeyeva V. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya., Troshina Ye. A. Vitamin D deficiency in Russia: first results of a registry non-interventional study of the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in different geographical regions countries // Problemy endokrinologii. 2021; 2 (66): 84-92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>.]
 10. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. 96 с. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. M.: Pediatr, 2018. P. 96.]
 11. Клинические рекомендации Остеопороз, КР87 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4. [Clinical guidelines Osteoporosis, КР87 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4.]
 12. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>. [State Register of Medicines <https://grls.rosminzdrav.ru/>.]
 13. Мельниченко Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Громова О. А., Драпкина О. М., Каронова Т. Л., Куликова К. С., Крупинова Ю. А., Лесняк О. М., Мазурина Н. В., Панов А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Ружижский А. О., Суплотова Л. А. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода // Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (4): 338-345. [Mel'nichenko G. A., Namazova-Baranova L. S., Gromova O. A., Drapkina O. M., Karonova T. L., Kulikova K. S., Krupinova Yu. A., Lesnyak O. M., Mazurina N. V., Panov A. A., Pigarova Ye. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. Ye., Ruyatkina L. A., Suplotova L. A. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: choosing the optimal approach // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2021; 20 (4): 338-345.]
 14. Клинические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016; 4: 60-66. [Clinical guidelines for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults // Problemy endokrinologii. 2016; 4: 60-66.]
 15. Hirsch A. L. Industrial Aspects of Vitamin D. Vitamin D. 2011. С. 73-93.
 16. Электронная ссылка: <https://go.drugbank.com/drugs> (дата обращения 14.04.2022). [Electronic link: <https://go.drugbank.com/drugs> (accessed: 14.04.2022).]
 17. Blomstrand R., Forsgren L. Intestinal absorption and esterification of vitamin D3-1,2-3H in man // Acta Chemica Scandinavica. 1967; 21 (6): 1662-1663. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.21-1662.
 18. Wadhwa J., Nair A., Kumria R. Self-emulsifying therapeutic system: a potential approach for delivery of lipophilic drugs // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011; 47 (3): 447-463.
 19. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D — смена парадигмы / Под ред. акад. РАН Гусева Е. И., проф. Захаровой И. Н. М.: Торус Пресс, 2015. С. 449-453. [Gromova O. A., Torshin I. Y. Vitamin D — paradigm shift / Ed. acad. RAS Guseva E. I., prof. Zakharova I. N. M.: Torus Press, 2015. Pp. 449-453.]
 20. Borel P., Caillaud D., Cano N. J. Vitamin D bioavailability: State of the art // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2015; 55 (9): 1193-205. DOI: 10.1080/10408398.2012.688897.
 21. Hollander D., Muralidhara K. S., Zimmerman A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: Influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption // Gut. 1978; 19 (4): 267-272. DOI: 10.1136/gut.19.4.267.
 22. Niramitmahapanya S., Harris S. S., Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 96 (10): 3170-3174. DOI: 10.1210/jc.2011-1518.
 23. Громова О. А., Торшин И. Ю., Ружижский А. О., Зайчик Б. Ц. Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов // Медицинский алфавит. 2019; 33 (408): 1-15. [Gromova O. A., Torshin I. Yu., Ruzhitskiy A. O., Zaychik B. Ts. A comprehensive study of the amount and types of saturated and polyunsaturated fatty acids in the composition of preparations // Meditsinskiy alfavit. 2019; 33 (408): 1-15.]
 24. Торшин И. Ю., Громова О. А., Фролова Д. Е., Гришина Т. Р., Лапочкина Н. П. Фармакокинетический анализ препаратов витамина D для перорального приема // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; (3): 57-64. [Torshin I. Yu., Gromova O. A., Frolova D. Ye., Grishina T. R., Lapochkina N. P. Pharmacokinetic analysis of vitamin D preparations for oral administration // Farmakokinetika i farmakodinamika. 2018; (3): 57-64.]
 25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Аквадетрим», капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл, РУ П N014088/01. [Instructions for medical use of the drug «Akvadetrim», drops for oral administration, 15000 IU / ml, РУ П N014088/01.]
 26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Аквадетрим», таблетки растворимые, 1000 и 2000 МЕ РУ ЛП-006732 и «Аквадетрим», таблетки растворимые, 500 МЕ РУ ЛП-N (000047) — (РГ-РУ). [Instructions for medical use of the drug «Aquadetrim», soluble tablets, 1000 and 2000 IU РУ ЛП-006732; «Aquadetrim», soluble tablets, 500 IU RU LP-N (000047) — (RG-RU).]

Сведения об авторе:

Духанин Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, 1; das03@rambler.ru

Information about the author:

Aleksandr S. Dukhanin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; das03@rambler.ru

Поступила/Received 30.06.2022

Принята в печать/Accepted 03.07.2022