

УДК 616.12-084:577.161.2

Н.В. РЫЛОВА¹, А.В. ЖОЛИНСКИЙ²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, г. Москва

Роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Контактная информация:**Рылова Наталья Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что более высокие (оптимальные) концентрации 25 (ОН) D в крови связаны с низким уровнем заболеваемости и смертности. Для некоторых заболеваний коррекция дефицита витамина D снижает риск возникновения и, возможно, летальности. Для многих чувствительных к витамину D заболеваний фактором риска являются концентрации 25 (ОН) D в крови ниже 20 нг/мл. Минимизировать риск возможно, принимая профилактические дозы витамина D. Мониторинг показателей 25 (ОН) D необходим для корректировки витамина D и достижения оптимальной концентрации 25 (ОН) D.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25 (ОН) D в крови, профилактика гиповитаминоза D.

(Для цитирования: Рылова Н.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Практическая медицина. 2020. Том 18, №1, С. 50-53)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-50-53

N.V. RYLOVA¹, A.V. ZHOLINSKIY²¹Kazan State Medical University, Kazan²Federal Scientific-Clinical Centre of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow

Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases

Contact:**Rylova N.V.** — MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics with a course of Polyclinical Pediatrics**Address:** 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.** +7-917-397-33-93, **e-mail:** rilovanv@mail.ru

There are many evidences that high (optimal) concentrations of 25 (OH) D in blood are associated with lower incidence of diseases and death rates. For some diseases, correction of vitamin D deficit reduces the risk of morbidity and, probably, lethality. For many diseases sensitive to vitamin D, a risk factor is 25 (OH) D concentrations in blood lower than 20 nanogram/ml. The risk can be minimized by taking prophylactic doses of vitamin D. Monitoring of 25 (OH) D concentration is necessary to correct the vitamin D level and achieve optimal concentration of 25 (OH) D.

Key words: vitamin D deficit, 25 (OH) D in blood, prophylaxis of vitamin D hypovitaminosis.

(For citation: Rylova N.V., Zholinskiy A.V. Role of vitamin D in prophylaxis of cardiovascular diseases. Practical medicine. 2020. Vol. 18, №1, P. 50-53)

Последние два десятилетия в научных исследованиях обсуждаются преимущества более высоких концентраций 25-гидроксивитамина D [25 (ОН) D] в крови для реализации его внекостных эффектов [1-7]. Установлено значительное снижение риска острых инфекций дыхательных путей, многих видов рака, сахарного диабета 2 типа, преждевременной смерти и неблагоприятных исходов беременности и родов [8-12]. Вместе с этим, установ-

лены низкие концентрации 25 (ОН) D в крови по различным причинам у нескольких категорий населения, включая людей с темной кожей, живущих в более высоких широтах, пожилых людей и тех, кто не употребляет достаточного количества яиц, рыбы, мяса или обогащенное витамином D молоко.

Мониторинг концентраций 25 (ОН) D в крови является важным инструментом в формировании понимания важности витамина D для поддержания



Таблица 1. Показатели смертности ряда стран (по данным Всемирной организации здравоохранения, 2015) [16]

Table 1. Death rates in some countries, by WHO data (2015) [16]

Показатели	Финляндия	Франция	Венгрия	Индия	Саудовская Аравия	Польша	ОАЭ	Великобритания	США
Все причины	389,6	345,0	666,6	923,4	707,6	548,7	582,5	401,0	487,7
Инфекции респираторного тракта	1,9	8,1	7,9	64,2	44,3	20,5	22,2	20,8	11,4
Рак	99,7	126,4	177,5	75,3	59,5	156,3	55,1	123,3	113,4
Диабет 2 типа	4,1	6,9	13,5	32,4	28,1	11,1	40,5	4,3	15,0
Болезнь Альцгеймера	48,6	19,1	16,1	16,5	44,5	3,1	36,6	34,7	32,4
ССЗ	128,6	73,2	295,6	261,8	303,4	231,2	273,1	98,4	132,4
ИБС	71,8	32,1	188,5	161,2	172,1	155,1	174,0	50,6	79,3
Инсульт	28,1	17,2	57,7	72,8	83,9	41,5	72,5	23,5	22,3
ХОБЛ	9,4	10,3	32,3	89,8	13,5	20,4	20,3	24,2	30,8

здоровья, а также в стимулировании приема добавок витамина D для снижения заболеваемости. Концентрация 20 нг/мл в сыворотки крови является достаточной для снижения риска возникновения костных проблем и острых инфекций дыхательных путей. Однако, концентрации выше 30 нг/мл взаимосвязаны со сниженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака, сахарного диабета 2 типа и неблагоприятных исходов беременности и родов.

Концентрация 25 (ОН) D в сыворотки снижается с возрастом [13]. Согласно мета-анализу (32 обсервационных исследования), показатели смертности населения почти линейно увеличились при снижении среднего уровня 25 (ОН) D в крови [14]. Основываясь на понимании взаимосвязи концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови с исходами для здоровья, в 2011 году был проведен анализ частоты различных заболеваний на фоне повышения концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови [15], что привело к снижению смертности от чувствительных к витамину D заболеваний примерно на 20%.

По данным Всемирной организации здравоохранения [16] (табл. 1), показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) самые высокие, за ними следуют злокачественные новообразования, болезнь Альцгеймера и другие неврологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Наиболее важными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний являются диета, гипертония, ожирение и курение. Как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и для СД2,

фактические диетические приоритеты включают увеличение доли фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительного масла, йогурта и цельнозерновых продуктов минимальной переработки и меньшее количество красного мяса, обработанного мяса и продуктов, богатых рафинированным зерном, крахмалом, добавленным сахаром, солью и трансжиром [17]. Роль курения связана с увеличением воспаления [18]. Открытое исследование, проведенное в Канаде, показало, что повышение концентрации 25 (ОН) D выше 40 нг/мл в достаточной степени снижало артериальное давление у лиц с гипертонической болезнью [9].

Наблюдательные исследования связывают концентрации 25 (ОН) D ниже 15-20 нг/мл с риском развития ССЗ [19] и инсульта [20]. В мета-анализе 16 проспективных исследований низкая концентрация 25 (ОН) D была связана с повышенным риском ишемического инсульта на 32% (относительный риск = 1,32 доверительный интервал 95% [21]. Тем не менее, клинические испытания не сообщили о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний при добавлении витамина D к лечению [22]. Возможная причина — мало людей с низкими концентрациями 25 (ОН) D участвуют в рандомизированных контролируемых исследованиях при оценке эффективности витамина D [23]. Профилактическая роль витамина D «накапливается» в течение многих лет, а сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться при стрессе, в холодную погоду, когда повышается кровяное давление. В Соединенных Штатах смертность от всех причин зимой примерно на 25% выше, чем летом, причем ССЗ является основной причиной этой сезонности [24]. Средние

концентрации 25 (ОН) D в сыворотке США составляют 21 нг/мл в марте и 28 нг/мл в августе [25].

Тестирование концентраций 25 (ОН) D в крови может выявить пациентов, которым следует принимать добавки с витамином D для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, более простой подход — рекомендовать всем принимать по меньшей мере 1000-2000 МЕ/день витамина D3 в зимний период. Несколько клинических исследований показали высокую частоту дефицита витамина D среди пациентов с критическими заболеваниями и его тесную связь с летальностью [26-31]. Распространенность дефицита витамина D среди пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии (ОИТ), составляет от 40 до 70% [26]. Кроме того, дефицит витамина D связан с негативными последствиями для здоровья, в том числе с более высокой степенью тяжести заболевания, а также с повышенной частотой пневмонии и нарушений функций органов.

Согласно систематическому обзору 14 исследований с участием 9715 пациентов ОИТ, дефицит витамина D был связан с более высоким риском смерти и уязвимостью к опасным для жизни инфекциям. В обзоре сделан вывод о том, что дефицит витамина D может прогнозировать неблагоприятные последствия для здоровья среди этих критически больных пациентов [27].

Было проведено несколько клинических испытаний эффекта витамина D в ОИТ у людей с его дефицитом в крови [32]. В большинстве исследований использовалась стратегия добавления мегадозы витамина D в виде первой нагрузки для нормализации статуса витамина D среди пациентов. Одним из таких исследований было исследование, проведенное Amrein K. и его коллегами [33]. Изучение включало 475 пациентов ОИТ с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) и оценку ответа на высокие дозы витамина D3 (однократная доза 540 000 МЕ с последующей поддерживающей дозой 90 000 МЕ в течение 5 месяцев), и при применении плацебо. Достаточность витамина D (> 30 нг/мл) была достигнута через 1 неделю у 52,2% пациентов основной группы. В другом исследовании 30 пациентам с тяжелыми септическими заболеваниями, поступившим в отделение интенсивной терапии, использовалась однократная доза витамина D3 — 40000 или 200000 МЕ. Результаты показали быструю нормализацию концентраций 25 (ОН) D в крови и увеличение концентраций кателицидина у пациентов, получавших мегадозы витамина D3 [34]. Аналогичное интервенционное исследование в Атланте, проведенное у 30 пациентах ОРИ, сообщило о более коротком пребывании в стационаре и зависимом от дозы увеличении концентрации 25 (ОН) D среди тех, кто получил 100 000 МЕ энтерального витамина D3 по сравнению с пациентами плацебо [35].

По-прежнему ведутся споры о том, какой уровень 25 (ОН) D в крови считается достаточным [36, 37]. При разработке профилактического направления использования витамина D показано, что 400, 600 и 800 МЕ препарата в день у новорожденных, в возрасте до одного года, детей и взрослых в возрасте до 70 лет у 97,5% из них удалось добиться уровня 25 (ОН) D в крови лишь до 20 нг/мл [38]. Национальные и международные ассоциации остеопороза, эндокринологов и гериатрическое общество считают достаточным уровень 25 (ОН) D в крови равным не менее 30 нг/мл [36]. Они также считают, что уровень метаболита в крови до 100 нг/мл

является совершенно безопасным. Эндокринное общество рекомендует предпочтительный диапазон 40-60 нг/мл. Это тот диапазон, которого, вероятно, достигали наши предки, ежедневно подвергаясь воздействию солнечного света.

Организм обладает огромной способностью вырабатывать витамин D. Воздействие на организм человека, составляющее около 50% солнечного света, которое может вызвать легкий солнечный ожог через 24 часа, эквивалентно потреблению приблизительно 5000 МЕ витамина D в день. Для достижения и поддержания такого уровня взрослому человеку необходимо ежедневно принимать 4000-5000 МЕ витамина D [36]. Поэтому рекомендуется принимать для профилактики дефицита витамина D 400-1000 МЕ, 600-1000 МЕ и 1500-2000 МЕ ежедневно, соответственно, для детей в возрасте до одного года, от 1 до 18 лет и взрослым [36]. К подросткам следует относиться как к взрослым и назначать по меньшей мере 1500-2000 МЕ в день. Эндокринное общество согласно с тем, что 4000 МЕ в день являются разумным верхним пределом для детей, но для взрослых 10 000 МЕ ежедневно более целесообразно для лечения и профилактики рецидивирующего дефицита витамина D [36].

Недавно Всемирная организация здравоохранения признала, что разумный солнечный свет приносит пользу для здоровья, включая выработку витамина D. Однако трудно определить разумное воздействие солнца, поскольку время суток и года, широта, высота места проживания, степень пигментации кожи могут сильно влиять на то, сколько витамина D вырабатывается в коже под воздействием солнечного света [39].

Чтобы уменьшить сложность проведения скрининга на 25 (ОН) D в крови, возможно применение мер для обогащения продуктов питания витамином D, а также для стимулирования приема добавок витамина D для населения в целом. Финляндия ввела в 2003 году обогащение пищевых продуктов, что фактически устранило у населения дефицит витамина D. В результате этой добровольной меры производителей, а также тенденции к увеличению использования добавок с витамином D, средние концентрации 25 (ОН) D в сыворотке выросли с 19 нг/мл в 2000 году, до 26 нг/мл — в 2011 году. В другом недавнем документе была представлена «дорожная карта» по обогащению пищевых продуктов витамином D, что может позволить снижение частоты состояний, связанных с дефицитом витамина D в уязвимых группах населения в странах с низким и средним уровнем дохода. В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что более высокие (оптимальные) концентрации 25 (ОН) D связаны с низким уровнем заболеваемости и смертности.

Рылова Н.В.

<http://orcid.org/0000-0002-9248-6292>

Жолинский А.В.

<http://orcid.org/0000-0002-0267-9761>

ЛИТЕРАТУРА

1. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2018. — 175. — P. 125-35. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>.
2. McDonnell S.L., Baggerly C., French C.B., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study // *PLoS ONE*. — 2016. — 11. — P. e0152441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152441>.



3. McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., et al. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 60 vs < 20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort // *PLoS ONE*. — 2018. — 13. — P. e0199265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>.
4. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 380. — P. 33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
5. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P., et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 381. — P. 520-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>.
6. Рылова Н.В. Роль витамина d в регуляции иммунной системы / Н.В. Рылова, С.В. Мальцев, А.В. Жолнинский // *Практическая медицина*. — 2017. — №5 (106). — С. 10-14.
7. Мальцев С.В. Витамин D и иммунитет / С.В. Мальцев, Н.В. Рылова // *Практическая медицина*. — 2015. — №1 (86). — С. 114-120.
8. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ*. — 2017. — 356. — P. i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
9. Mirhosseini N., Vatanparast H., Kimball S.M. The association between serum 25(OH)D status and blood pressure in participants of a community-based program taking vitamin D supplements // *Nutrients*. — 2017. — 9. — P. E1244. <https://doi.org/10.3390/n9111244>.
10. McDonnell S.L., Baggerly K.A., Baggerly C.A., et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center // *PLoS ONE*. — 2017. — 12. — P. e0180483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>.
11. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
12. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical management of low vitamin D: a scoping review of physicians' practices // *Nutrients*. — 2018. — 10. — P. E493. <https://doi.org/10.3390/n10040493>.
13. Vasarhelyi B., Satori A., Olajos F., et al. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period // *Orv Hetil.* — 2011. — 152. — P. 1272-7. <https://doi.org/10.1556/Orv.2011.29187>.
14. Garland C.F., Kim J.J., Mohr S.B., et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxy vitamin D // *Am. J. Public Health*. — 2014. — 104. — P. e43-50. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302034>.
15. Grant W.B. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2011. — 65. — P. 1016-26. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.68>. e-pub ahead of print 2011/07/07.
16. WHO. World Health Statistics 2016: Annex B: Tables of health statistics by country, WHO region and globally. Report no: 978 92 4 156526 4. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review // *Circulation*. — 2016. — 133. — P. 187-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>.
18. Bazzano L.A., He J., Muntner P., et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States // *Ann Intern. Med.* — 2003. — 138. — P. 891-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-11200306030-00010>.
19. Wang L., Song Y., Manson J.E., et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. — 2012. — 5. — P. 819-29. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>.
20. Shi H., Chen H., Zhang Y., et al. 25 Hydroxy vitamin D level, vitamin D intake, and risk of stroke: a dose-response meta-analysis // *Clin. Nutr.* — 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.029>.
21. Zhou R., Wang M., Huang H., et al. Lower Vitamin D Status Is Associated With An Increased Risk Of Ischemic Stroke: A Systematic Review And Meta-analysis // *Nutrients*. — 2018. — 10. — P. E277. <https://doi.org/10.3390/n10030277>.
22. Barbarawi M., Kheiri B., Zayed Y., et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis // *JAMA Cardiol.* — 2019. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>.
23. Grant W.B., Boucher B.J., Bhattoa H.P., Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxy vitamin D concentrations // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2018. — 177. — P. 266-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.08.009>.
24. Grant W.B., Bhattoa H.P., Boucher B.J. Seasonal variations of U.S. mortality rates: Roles of solar ultraviolet-B doses, vitamin D, gene expression, and infections // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2017. — 173. — P. 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.003>.
25. Kroll M.H., Bi C., Garber C.C., et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States // *PLoS ONE*. — 2015. — 10. — P. e0118108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118108>.
26. Amrein K., Papinutti A., Mathew E., et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa // *Endocr. Connect.* — 2018. — 7. — P. R304-15. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0184>.
27. de Haan K., Groeneweld A.B., de Geus H.R., et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. — 2014. — 18. — P. 660. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0660-4>.
28. Moromizato T., Litonjua A.A., Braun A.B., et al. Association of low serum 25-hydroxy vitamin D level and sepsis in the critically ill // *Crit Care Med.* — 2014. — 42. — P. 97-107. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829eb7af>.
29. Quraishi S.A., Bittner E.A., Blum L., et al. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality // *Crit Care Med.* — 2014. — 42. — P. 1365-71. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000210>.
30. Arnsorn Y., Gringauz I., Itzhaky D., Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients // *QJM*. — 2012. — 105. — P. 633-9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs014>.
31. Braun A.B., Gibbons F.K., Litonjua A.A., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality // *Crit Care Med.* — 2012. — 40. — P. 63-72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d74f3>.
32. Langlois P.L., Szewc C., D'Aragon F., et al. Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* — 2018. — 37. — P. 1238-46. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.006>.
33. Amrein K., Schnedl C., Holl A., et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdALICU randomized clinical trial // *JAMA*. — 2014. — 312. — P. 1520-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13204>.
34. Quraishi S.A., De Pascale G., Needleman J.S., et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled Trial // *Crit Care Med.* — 2015. — 43. — P. 1928-37. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001148>.
35. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V., et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* — 2016. — 4. — P. 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.04.004>.
36. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96 (7). — P. 1911-30.
37. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Controversy in clinical Endocrinology: guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. 1153-8.
38. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference in takes for Calcium and Vitamin D Washington DC: The National Academies Press Institute of Medicine 2011.
39. Karimi K., Lindgren T.H., Koch C.A., Brodell R.T. Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2016. — 17 (3). — P. 389-403.