

Совместная позиция Российской ассоциации эндокринологов, Союза педиатров России и Российской ассоциации по остеопорозу

Экспертная группа

Председатели: академик РАН Г.А. Мельниченко¹, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}

Члены экспертной группы: д.м.н., профессор О.А. Громова⁴, член-корр. РАН, д.м.н., профессор О.М. Драпкина⁵, д.м.н., профессор Т.Л. Каронова^{6, 7}, к.м.н. К.С. Куликова¹, Ю.А. Крупинова¹, д.м.н., профессор О.М. Лесняк⁸, д.м.н. Н.В. Мазурина¹, А.А. Панов⁹, старший преподаватель, д.м.н. Е.А. Пигарова¹, д.м.н., профессор Л.Я. Рожинская¹, д.м.н. Ж.Е. Белая¹, д.м.н., профессор Л.А. Рюткина¹⁰, д.м.н., профессор Л.А. Суплотова¹¹

¹ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ ФИЦ «Информатика и управление» РАН; Центр хранения и анализа больших данных, ВГБУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация,

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

¹⁰ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹¹ Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода

Интерес к проблемам биологических эффектов витамина D, его роли в развитии различных заболеваний человека, а также к вопросам обеспеченности и дотации витамина D резко возрос в последнее десятилетие как в медицинском научном сообществе, так и в обществе в целом. В работе A. Yang и соавт. продемонстрирован более чем 3-кратный рост количества научных публикаций (с 1500 до более 4500 публикаций в год), ежегодно размещаемых в базе данных PubMed, в период с 2007 по 2017 г. [1].

Внимание к этой проблематике обусловлено научными данными о том, что витамин D в организме человека оказывает как «классические» — костные, так и внекостные эффекты, которые проявляются в ассоциации дефицита витамина D с увеличением риска развития и тяжелого течения ряда онкологических, эндокринных, аутоиммунных, неврологических и инфекционных заболеваний [2]. Эти данные позволяют рассматривать дефицит витамина D и поддержание его нормального уровня в качестве потенциального резерва профилактики болезней цивилизации (хронических неинфекционных заболеваний) и инфекционных заболеваний [3].

С точки зрения молекулярной биологии эффекты витамина D опосредованы геномным и негеномным механизмами. Негеномный механизм осуществляется путем регуляции активности ферментов (аденилатциклазы, фосфолипазы C,

протеинкиназы C, тирозинкиназы) внутриклеточных сигнальных путей клеток иммунной и нервной систем активированной формой витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) [2].

Геномный механизм реализуется посредством связывания со специфическим ядерным рецептором витамина D (VDR), который регулирует экспрессию генов у человека. Установлено и подтверждено существенное воздействие активированного VDR на экспрессию более чем 200 генов, лишь небольшая часть которых (7–10%) кодирует белки, вовлеченные в обеспечение фосфорно-кальциевого обмена: TRPV6 (обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике), CALB1 (кальбиндин; обеспечивает транспорт кальция в кровеносное русло), BGLAP (остеокальцин; обеспечивает минерализацию костной ткани и гомеостаз кальция), SPP1 (остеопонтин; регулирует миграцию остеокластов).

Витамин D играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, в системном транспорте минеральных солей и в процессе минерализации костей, регулирует также выведение кальция и фосфатов почками. Основными классическими (костными) клиническими проявлениями дефицита витамина D являются рахит, остеопения и повышение риска переломов [2]. Витамин D также служит важной составной частью лечения остеопороза.

Помимо генов белков-регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, активированный VDR регулирует экспрессию таких генов, как *REN* (ренин; обеспечивает регуляцию артериального давления, являясь ключевым элементом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы регуляции), *IGFBP* (связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; усиливает действие инсулиноподобного фактора роста), *FGF23* и *FGFR23* (фактор роста фибробластов 23 и его рецептор; регулирует уровни фосфат-аниона, процессы клеточного деления фибробластов), *TGFB1* (трансформирующий фактор роста бета-1; регулирует процессы клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов и кератиноцитов), *LRP2* (ЛПНП-рецептор-связанный белок 2; является посредником эндоцитоза липопротеинов низкой плотности) и *INSR* (рецептор инсулина; обеспечивает эффекты инсулина на любые типы клеток) [2].

В ряде эпидемиологических исследований и их метаанализов были продемонстрированы ассоциации дефицита витамина D с риском развития ожирения [4–6], сахарного диабета 1-го типа [7], сахарного диабета 2-го типа [8, 9, 10], сердечно-сосудистых заболеваний [11], рака молочной железы [12, 13] и толстой кишки [14, 15] и др. Однако доступные на текущий момент данные проспективных интервенционных клинических исследований не позволяют однозначно подтвердить эффективность дотации витамина D для профилактики указанных заболеваний [16–18].

Дополнительно витамин D участвует в регуляции иммунитета путем модуляции уровней цитокинов и регулирует деление лимфоцитов Т-хелперов и дифференцировку В-лимфоцитов [19], а также стимулирует выработку факторов естественного иммунитета — кателицидина и β-дефензинов [20–22]. Взаимосвязь уровня витамина D и эффективности иммунной защиты была продемонстрирована как в наблюдательных исследованиях, где дефицит витамина D ассоциировался с повышением заболеваемости респираторными инфекциями [23–27], так и в интервенционных исследованиях, которые продемонстрировали снижение риска заболевания острыми респираторными инфекциями на фоне дотации витамина D [28, 29].

Протективные эффекты витамина D в отношении респираторных инфекций послужили предпосылками к активным исследованиям взаимосвязей между обеспеченностью витамином D, заболеваемостью и клиническим течением инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2. В ряде зарубежных исследований была показана обратная связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и заболеваемостью, тяжестью течения и смертностью при COVID-19 [30–35]. Отечественное исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Т.Л. Кароновой и соавт., подтвердило наличие ассоциации тяжелого течения и смертности при COVID-19 и низких концентраций 25(OH)D в сыворотке крови [36]. Исследование ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России показало, что у пациентов с COVID-19 преобладает очень низкий уровень витамина D, активность 1α-гидроксилазы и витамин-D-связывающего белка повышаются в острой фазе COVID-19 и восстанавливаются по мере выздоровления [37]. Эти исследования указывают на важную роль витамина D в заболеваемости и предотвращении тяжелых осложнений при данном инфекционном заболевании.

Диагностика дефицита витамина D проводится путем определения его метаболитов в сыворотке крови. Наиболее информативным показателем является концентрация кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке и плазме

крови, т.к. он является основным циркулирующим метаболитом витамина D, имеет длительный период полураспада (2–3 нед) и отражает поступление как экзогенного (пищевого), так и эндогенного (синтезирующегося в коже на фоне инсоляции) витамина D.

Биологически активный кальцитриол (1,25(OH)₂D) циркулирует в значительно меньших количествах (его концентрации в 1000 раз ниже), имеет короткий период полураспада (4 ч) и не отражает состояние резервов витамина D в организме. Уровень кальцитриола остается нормальным или может повышаться на фоне дефицита витамина D за счет вторичного гиперпаратиреоза, и его определение целесообразно лишь при диагностике врожденных или приобретенных нарушений метаболизма витамина D (например, при дефиците 24-гидроксилазы) [38]. Таким образом, в настоящее время для установления обеспеченности организма витамином D следует определять концентрацию кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке или плазме крови.

В отношении границ нормальной концентрации 25(OH)D существуют определенные разногласия. Так, Институт медицины (Institute of Medicine; IOM), США, Национальное общество остеопороза Великобритании и Эндокринологическое общество Австралии, организация «Остеопороз Австралия» и Австралийское и Новозеландское общество костного и минерального обмена принимают за нижнюю границу достаточности 50 нмоль/л (20 нг/мл), показатели в диапазоне 30–50 нмоль/л (12–20 нг/мл) расценивают как недостаточность, показатели менее 30 нмоль/л (12 нг/мл) — как дефицит витамина D [39–41].

Международное эндокринологическое общество, Федеральная комиссия по питанию Швейцарии, Испанское общество исследования костей и минерального обмена, Центральное-Европейский комитет по витамину D считают показателем достаточной обеспеченности цифры, равные или превышающие 30 нг/мл (75 нмоль/л) [41–43].

В России три профильные профессиональные ассоциации (Российская ассоциация эндокринологов, Союз педиатров России, Российская ассоциация по остеопорозу) приняли следующие границы: адекватным уровнем в крови считается концентрация 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), недостаточностью — концентрация 21–29 нг/мл (51–72,5 нмоль/л), дефицитом — < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л). Данные значения используются как у взрослых, так и у детей [3, 44, 45]. В то же время целевой уровень 25(OH)D на фоне терапии должен оцениваться с учетом возможных токсических эффектов, поэтому необходимо осуществлять контроль проводимого лечения: концентрация 25(OH)D не должна превышать 55–60 нг/мл.

Дефицит и недостаточность витамина D относят к группе так называемых алиментарно-зависимых заболеваний, а именно к болезням недостаточности питания [46]. В рамках Международной классификации болезней 10-го пересмотра дефицит и недостаточность витамина D входят в класс IV «Эндокринные заболевания, болезни питания и метаболические заболевания» (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код E55, а в рамках принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2019 г. и активно внедряемой в настоящее время классификации МКБ-11 относятся к классу 05 «Эндокринные заболевания, болезни питания и метаболические заболевания» (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код 5B57. В клинической практике для кодирования дефицита и недостаточности витамина D в целях медицинской статистики следует использовать указанные коды МКБ-10 или МКБ-11 [47, 48].

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D в мире высока: в исследованиях последних лет показано, что распространенность дефицита витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) в США составила 24%, в Канаде — 37%, в Европе — 40%. В ряде стран (Индия, Пакистан, Тунис) отмечается распространенность тяжелого дефицита витамина D (концентрация 25(OH)D менее 12 нг/мл) на уровне более 20% населения [49].

По данным ряда эпидемиологических исследований, проведенных в 2012–2018 гг., в Российской Федерации распространенность дефицита витамина D у взрослых составляла 64,5–94% популяции в зависимости от региона [50, 51]. В 2020 г. в 10 регионах нашей страны было проведено многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D, которое продемонстрировало, что 72% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D (39% — дефицит, 33% — недостаточность) [52].

В Российской Федерации проводились эпидемиологические исследования распространенности дефицита витамина D у детей. В исследовании «РОДНИЧОК» в группе, включавшей 1230 детей в возрасте 1–36 мес, выявлено, что 35,5% детей страдали дефицитом витамина D, 23,4% — недостаточностью витамина D [53]. Е.И. Кондратьева и соавт. установили, что в группе из 1501 ребенка и подростка, проживающих в Москве и Московской области, оптимальный уровень 25(OH)D наблюдался у 18,7%, недостаточность витамина D — у каждого третьего обследуемого детской популяции (30,3%), умеренный дефицит кальцидиола регистрировался почти у каждого второго — 43,8%, тяжелый дефицит имели 7,2% детей [54].

Высокая распространенность дефицита витамина D свидетельствует о его недостаточном поступлении из естественных источников, которые включают эндогенный синтез в коже под воздействием ультрафиолетового излучения и поступление с пищей. Норма потребления витамина D в рационе составляет 400–600 МЕ/сут в соответствии с Методическими рекомендациями Роспотребнадзора [55] и 600–1000 МЕ/сут в соответствии

с Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [45].

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 у детей рекомендуется использовать колекальциферол, а у взрослых — колекальциферол для лечения и колекальциферол или эргокальциферол — для профилактики [3, 44, 45]. В Российской Федерации для обозначения международного непатентованного наименования (МНН) / группировочного (химического) наименования лекарственных средств, содержащих витамин D₃, обычно применяется вариант транслитерации «колекальциферол» (латинское название витамина D₃ — *colecalciferolum*), в то время как для биологически активных добавок к пище (БАД) традиционно более употребим вариант «холекальциферол», транслитерация «колекальциферол» используется реже [56].

Основные схемы лечения и профилактики дефицита витамина D представлены в таблице.

В российском многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании была также продемонстрирована эффективность и безопасность применения препаратов колекальциферола в форме капсул в дозе 8000 МЕ/сут 2 мес и 50 000 МЕ 1 раз в неделю 8 нед в фазе насыщения с переходом в фазу поддержания на дозы 10 000 МЕ 1 раз в неделю и 2000 МЕ/сут в течение 12 нед. Нормальные значения концентрации 25(OH)D были достигнуты у 90% пациентов, получавших колекальциферол 50 000 МЕ 1 раз в неделю, и у 88% пациентов, получавших колекальциферол в дозе 8000 МЕ/сут через 8 нед терапии [57].

В течение ряда лет для профилактики и лечения дефицита витамина D использовались лекарственные средства (ЛС), содержащие колекальциферол или эргокальциферол в качестве действующего вещества. Наряду с ЛС на российском рынке обращались БАД, которые содержали холекальциферол в количестве до 600 МЕ.

В 2020–2021 гг. на фоне высокого интереса российского общества к проблемам обеспеченности витамином D и растущего понимания важности поддержания

Таблица. Основные схемы профилактики и лечения дефицита и недостаточности витамина D у взрослых и детей
Table. Basic regimens for preventing and management of vitamin D insufficiency and deficiency in adults and children

	Дети	Взрослые
Лекарственное средство	Колекальциферол	Колекальциферол или эргокальциферол
Профилактика	1–12 мес — 1000 МЕ/сут 1–3 года — 1500 МЕ/сут 3 года – 18 лет — 1000 МЕ/сут	18–50 лет — 600–800 МЕ/сут Старше 50 лет — 800–1000 МЕ/сут
Лекарственное средство	Колекальциферол	
Лечение	В зависимости от уровня 25(OH)D 10 нг/мл и менее — 4000 МЕ/сут 1 мес 11–20 нг/мл — 3000 МЕ/сут 1 мес 21–29 нг/мл — 2000 МЕ/сут 1 мес с последующим контролем 25(OH)D и назначением профилактической дозы при достижении уровня 30 нг/мл и более	Дефицит витамина D Фаза насыщения 50 000 МЕ 1 раз в неделю 8 нед или 200 000 МЕ 1 раз в месяц 2 мес или 150 000 МЕ 1 раз в месяц 3 мес или 7000 МЕ/сут 8 нед Недостаточность витамина D Фаза насыщения 50 000 МЕ 1 раз в неделю 4 нед или 200 000 МЕ однократно или 150 000 МЕ однократно или 7000 МЕ/сут 4 нед Фаза поддержания 1500–2000 МЕ/сут 6000–14 000 МЕ/сут

нормального уровня этого витамина отмечено появление значительного количества БАД, содержащих витамин D в твердых формах (таблетки и капсулы) в высоких дозах (от 1000 до 5000 МЕ холекальциферола в одной единице дозирования) и в жидких формах (масляные растворы, спреи, водные растворы). На территории Евразийского экономического союза, в состав которого входит Российская Федерация, по состоянию на 08.06.2021 подписаны и действуют 1432 Свидетельства о государственной регистрации (СГР) БАД, содержащих в своем составе в качестве одного из активных компонентов витамин D₃ [56].

БАД доступны широкому кругу потребителей и отпускаются без рецепта как в аптеках, так и в неспециализированных торговых точках.

Согласно информации, представленной в СГР, листовках-вкладышах и на сайтах производителей данных БАД, большинство из них предназначены для «восполнения дефицита и недостаточности витамина D» [58–67].

Анализ регистрационной документации этих продуктов позволил выявить ряд особенностей:

- БАД, содержащие холекальциферол в дозе 1000 МЕ и более, в форме таблеток имеют риски для деления и должны приниматься в суточной дозе не более 500 МЕ/сут, БАД в форме растворов рекомендованы к применению в суточной дозе, не превышающей 500 МЕ/сут [58–64];
- все БАД без исключения имеют ограничения по длительности приема, продолжительность которого, как правило, коррелирует с зарегистрированной суточной дозой БАД (от 1 мес для 2000 МЕ до 6 мес для 500 МЕ) [58–67].

Таким образом, суточные дозы и длительность применения БАД, указанные в СГР, не позволяют эффективно проводить лечение и профилактику дефицита и недостаточности витамина D.

С точки зрения законодательства Российской Федерации, стран ЕС и США БАД рассматриваются как дополнительные источники пищевых и/или биологически активных веществ природного происхождения или идентичных им веществ искусственного происхождения, предназначенные для добавления к пищевому рациону, а их обращение регулируется правилами обращения пищевой продукции [68–73]. Таким образом, БАД во всем мире рассматриваются в качестве одного из видов пищевой продукции. Законодательные акты США и ЕС отмечают, что БАД не должны использоваться и рекламироваться в качестве средств лечения заболеваний и патологических состояний у человека. ЛС, напротив, рассматриваются как вещества или их комбинации, которые применяются для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или реабилитации [74, 75].

Требования к качеству, эффективности и безопасности БАД и ЛС пропорционально соответствуют областям их применения. Законодательные требования к БАД обеспечивают их гигиеническую безопасность и качество, но не эффективность и безопасность применения для профилактики и лечения. Подтверждение соответствия БАД требованиям к их качеству и безопасности происходит в форме государственной регистрации, в рамках которой проводится однократное лабораторное исследование характеристик безопасности (содержание токсичных веществ и патогенных микроорганизмов) и качества (содержание действующего вещества) БАД. Мониторинг безопасности и независимый контроль качества БАД после государственной регистрации не являются обязательными и, как правило, не проводятся [68, 69, 72, 73].

Напротив, качество, безопасность и эффективность ЛС на всех этапах их оборота (исследования и разработка, производство, регистрация, обращение на рынке) законодательно регулируются на наднациональном (акты Евразийского экономического союза) и национальном уровнях. Внедрены так называемые надлежащие практики, устанавливающие минимальные требования к системе обеспечения качества на каждом этапе оборота ЛС [74–78]. Соблюдение требований надлежащих практик контролируется путем регулярных инспекций государственных органов (Росздравнадзор, Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик). Подтверждение соответствия каждого отдельного ЛС требованиям к качеству, эффективности и безопасности осуществляется в форме государственной регистрации, в ходе которой проводится не только лабораторная экспертиза качества, но и экспертиза эффективности и безопасности ЛС на основании отчетов обязательных к проведению доклинических и клинических исследований.

Качество ЛС, в отличие от БАД, контролируется государственными органами (Росздравнадзор) не только в процессе регистрации, но и на всех этапах обращения ЛС.

Проводится регулярный независимый контроль качества и рутинный мониторинг безопасности ЛС. Производители ЛС обязаны организовать систему фармаконадзора и осуществлять постоянный мониторинг побочных реакций на ЛС в течение всего периода обращения ЛС на рынке, передавая полученные данные о побочных реакциях на ЛС в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения [78].

Таким образом, системы обеспечения и контроля качества БАД и ЛС находятся на принципиально различном уровне. Требования к качеству БАД обеспечивают безопасность их применения лишь в качестве одного из компонентов пищевого рациона в дозировке, не превышающей верхний допустимый уровень потребления, но не в качестве средства профилактики и лечения заболеваний. Исследования эффективности и безопасности БАД как средств лечения заболеваний не проводятся, что не позволяет применять их в медицинских целях.

Суточная доза БАД-источников холекальциферола должна соответствовать суточной потребности человека в витамине D. Установленные различными документами, действующими в Российской Федерации, странах ЕС и США, нормы суточной потребности в витамине D варьируют в пределах от 200 до 800 МЕ/сут [38, 55]. В Российской Федерации Техническим регламентом Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» ТР ТС 022/2011 от 09.12.2011 устанавливается рекомендуемый уровень суточного потребления витамина D 5 мкг (200 МЕ) в сутки [69], при этом содержание биологически активных веществ в суточной дозе БАД не должно превышать верхний допустимый уровень их потребления, который установлен для витамина D на уровне 600 МЕ/сут. Суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% от суточной физиологической потребности, а для детей старше 3 лет — 100% суточной физиологической потребности. Суточная физиологическая потребность в витамине D для Российской Федерации установлена на уровне 10 мкг (400 МЕ) в сутки [55].

Таким образом, суточная доза БАД-источников витамина D не может превышать 600 МЕ/сут для взрослых,

400 МЕ/сут — для детей старше 3 лет и 200 МЕ/сут — для детей от 1,5 до 3 лет. Установленные пределы для дозировок БАД не позволяют использовать их в качестве средств профилактики и лечения дефицита витамина D.

Рассматривая вопрос использования БАД для лечения и профилактики дефицита и недостаточности витамина D сквозь призму законодательного регулирования медицинской деятельности, следует отметить, что основной правовой акт Российской Федерации в области здравоохранения (Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [78] регламентирует, помимо оказания медицинских услуг, применения лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения, применение лечебного питания в рамках терапии и профилактики заболеваний в соответствии с нормами, определенными Министерством здравоохранения Российской Федерации [79]. Нормы лечебного питания предусматривают применение витаминно-минеральных комплексов в дозе, не превышающей 50–100% суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Таким образом, доза витамина D в составе лечебного питания не может превышать 200–400 МЕ/сут. Клинические рекомендации российских профессиональных ассоциаций, посвященные лечению и профилактике дефицита витамина D, не содержат указаний о возможности применения БАД в соответствующих целях [3, 44, 45].

Исходя из вышесказанного, БАД как источники витамина D следует использовать только для обогащения пищевого рациона (для достижения нормы потребления витамина D).

Лечение и профилактику дефицита и недостаточности витамина D следует проводить в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями путем назначения зарегистрированных ЛС.

Основные положения Совместной позиции

1. Витамин D является жирорастворимым витамином, активные метаболиты которого играют важную роль в поддержании ряда физиологических процессов в организме человека. Роль витамина D в регуляции фосфорно-кальциевого обмена наиболее хорошо охарактеризована («классические» эффекты); кроме того, витамин D принимает участие в регуляции иммунитета, процессов пролиферации и дифференцировки клеток, углеводного и липидного обмена, функционирования сердечно-сосудистой системы («неклассические» эффекты).
2. В российском научном сообществе достигнут консенсус в отношении определения статуса витамина D: сывороточная концентрация 25(OH)D является наиболее показательным индикатором статуса витамина D. Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточность — концентрация 25(OH)D от 20 до 29 нг/мл (от 50 до 72,5 нмоль/л), адекватные уровни — концентрация 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л).
3. С точки зрения формальной классификации и терминологии дефицит и недостаточность являются терминами, обозначающими одно и то же состояние — падение уровня сывороточной концентрации 25(OH)D ниже нормальных значений, относящееся к классу IV «Эндокринные заболевания, болезни питания и метаболические заболевания» (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код E55 по классификации МКБ-10 и к классу 05 «Эндокринные заболевания, болезни

питания и метаболические заболевания» (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код 5B57 по классификации МКБ-11. В клинической практике для кодирования дефицита и недостаточности витамина D в целях медицинской статистики следует использовать указанные коды МКБ-10 (или в будущем — МКБ-11).

4. Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в Российской Федерации среди детей и взрослых: распространенность составляет в среднем 80% населения вне зависимости от возраста, региона проживания и времени года.
5. В российском научном сообществе достигнут консенсус в отношении подходов к коррекции уровня витамина D у взрослых и детей: дефицит и недостаточность витамина D следует лечить путем назначения препаратов колекальциферола (который является оптимальным витамином витамина D для данной цели) в высоких насыщающих дозах (150 000–200 000 МЕ в течение 1 мес / 392 000–450 000 МЕ в течение 2–3 мес для лечения дефицита/недостаточности у взрослых и 2000–4000 МЕ/сут в течение 1 мес у детей) с последующим переходом на поддерживающие дозы (1500–2000 МЕ/сут у взрослых и 1000–1500 МЕ/сут у детей).
6. На рынке Российской Федерации в последние годы широко представлены БАД — источники витамина D, включая продукты с высоким содержанием витамина D в одной лекарственной форме (1000–2000 МЕ/таблетка, капсула), которые доступны потребителям в неспециализированных торговых точках и позиционируются производителями как средства для коррекции дефицита и недостаточности витамина D.
7. Научное сообщество Российской Федерации не рекомендует назначать БАД-источники витамина D для лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D по следующим причинам:
 - в отличие от лекарственных средств — препаратов колекальциферола, которые предназначены для лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний человека, БАД-D предназначены для нормализации состава пищевого рациона с целью обеспечения обычной пищевой потребности организма человека в витамине D;
 - система контроля и обеспечения качества БАД не может обеспечить эффективность и безопасность применения БАД в лечебных и поддерживающих дозах;
 - в соответствии с действующим законодательством БАД-D в Российской Федерации могут применяться в дозах, не превышающих 600 МЕ/сут, что недостаточно для лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D;
 - основным законом Российской Федерации в области здравоохранения 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан» не допускает использования БАД для оказания медицинской помощи — лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D в данном контексте.

Лечение, поддерживающую терапию и профилактику дефицита и недостаточности витамина D следует проводить путем назначения ЛС, содержащих витамин D (предпочтительно колекальциферол) в качестве действующего вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yang A, Lv Q, Chen F, et al. Identification of Recent Trends in Research on Vitamin D: A Quantitative and Co-Word Analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:643–655. doi:10.12659/MSM.913026
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D — смена парадигмы*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. — 736 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Vitamin D — smena paradigmny*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 736 p. (In Russ).]
3. 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. [Natsional'naya programma "Nedostatocnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". Union of Pediatricians of Russia [et al.]. Moscow: Peditr; 2018. 96 p. (In Russ).]
4. Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev*. 2021;22(2):e13134. doi: 10.1111/obr.13134
5. Pereira M, Ribas de Farias Costa P, Miranda Pereira E, et al. Does vitamin D deficiency increase the risk of obesity in adults and the elderly? A systematic review of prospective cohort studies. *Public Health*. 2021;190:123–131. doi: 10.1016/j.puhe.2020.04.031
6. Rafiq S, Jeppesen PB. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(9):1182. doi: 10.3390/nu10091182
7. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 82–87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82–87. (In Russ).] doi: 10.14341/omet12206
8. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225–236. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013
9. Song Y, Wang L, Pittas AG. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422–1428. doi: 10.2337/dc12-0962
10. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012;55(8):2173–2182. doi: 10.1007/s00125-012-2544-y
11. Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors. In: *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*. Ahmad SI, ed. Springer, Cham; 2017. pp. 221–230. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_18
12. Hong Z, Tian C, Zhang X. Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer risk: a dose-response analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(1):309–312. doi: 10.1007/s10549-012-2172-8
13. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res*. 2011;31(9):2939–2948.
14. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(5):735–743. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0289
15. Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Prev Med*. 2011;53(1–2):10–16. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.05.013
16. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608–616. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175
17. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520–530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906
18. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
19. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502
20. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909–2912. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909
21. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 2005;19(9):1067–1077. doi: 10.1096/fj.04-3284com
22. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009;4(9):1151–1165. doi: 10.2217/fmb.09.87
23. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):714–717. doi: 10.1093/ajcn/86.3.714
24. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560
25. Cannell JJ, Vieth R, Willett W, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the vitamin D deficiency epidemic. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(11): 864–870. doi: 10.1177/000348940811701112
26. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2006;134(6):1129–1140. doi: 10.1017/S0950268806007175
27. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433–1440. doi: 10.1017/S0007114511001991
28. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583
29. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276–292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6
30. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
32. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;44(4):765–771. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x
33. Macaya F, Paeres CE, Valls A, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp*. 2020;37(5):1039–1042. doi: 10.20960/nh.03193
34. Ye K, Tang F, Liao X, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? A case-control study. *J Am Coll Nutr*. 2020;1–8. doi: 10.1080/07315724.2020.1826005
35. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252
36. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19 // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — № 3. — С. 21–27. [Karonova TL, Andreeva AT, Vashukova MA. Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19. *Jurnal infektologii = Journal Infectology*. 2020;12(3): 21–27. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27
37. Povaliaeva A, Rozhinskaya LYa, Pigarova EA, et al. Vitamin D Metabolism Is Significantly Impaired in COVID-19 Inpatients. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A281–A282. doi: 10.1210/jendo/bvab048.572

38. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050
39. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*. 2014;43(5): 592–595. doi: 10.1093/ageing/afu093
40. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012;196(11):686–687. doi: 10.5694/mja11.10301
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
42. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, et al. *Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population*. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. Bern; 2012. doi: 10.5167/uzh-76899
43. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(1):53–64.
44. Остеопороз: клинические рекомендации. 2021. [Osteoporosis: Clinical guidelines. 2021. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4. Ссылка активна на 17.08.2021.
45. Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации. 2016. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: Clinical guidelines. 2016. (In Russ).] Доступно по: https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslykh.pdf. Ссылка активна на 17.08.2021.
46. Королев А.А. Гигиена питания: учебник. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательский центр «Академия»; 2014. — 544 с. [Korolev AA. *Gigiena pitaniya*: Textbook. 4th ed., rev. and add. Moscow: Izdatel'skii tsentr "Akademiya"; 2014. 544 p. (In Russ).]
47. ICD-10. Version: 2019. E55 Vitamin D deficiency. Available online: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E55>. Accessed on August 17, 2021.
48. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Version: 05/2021. 5B57 Vitamin D deficiency. Available online: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F2080031371>. Accessed on August 17, 2021.
49. 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(11):1498–1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
50. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(3):15–20. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo10038
51. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 45–46. [Karonova TL, Mikheeva EP, Nikitina IL, et al. Uroven' obespechennosti vitaminom D u zhitelei Severo-Zapadnogo regiona RF i znachenie defitsita vitamina D dlya zdorov'ya. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;19(2):45–46. (In Russ).]
52. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 84–92. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92. (In Russ).] doi: 10.14341/probl12736
53. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты многоцентрового когортного исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 62–67. [Zakharova IN, Mal'tsev SV, Borovik TE, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo kogortnogo issledovaniya "RODNIChOK" po izucheniyu nedostatochnosti vitamina D u detei rannego vozrasta v Rossii. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2015;94(1):62–67. (In Russ).]
54. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 78–84. [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(2):78–84. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84
55. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации*. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. — 36 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор; 2009. 36 p. (In Russ).]
56. Единый реестр свидетельств о государственной регистрации. [Unified register of certificates of state registration. (In Russ).] Доступно по: https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/Portal.EEC.Registry.Ui/DirectoryForm.aspx?ViewId=71dddb50-5130-494e-a09a-303f7e132806&ListId=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&ItemId=231#. Ссылка активна на 17.08.2021.
57. Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Багретсова А.А. и др. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — № 3. — С. 4–16. [Rozhinskaya LYa, Pigarova EA, Bagretsova AA, et al. High-doses of cholecalciferol for vitamin D deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(3):4–16. (In Russ).] doi: 10.14341/osteo12697
58. СГР AM.01.48.01.003.R.000176.09.19. Биологически активная добавка (БАД) к пище «Детримакс® 1000» / «Detrimax® 1000». [State registration certificate AM.01.48.01.003.R.000176.09.19. *Dietary supplement to food "Detrimax® 1000"*. (In Russ).]
59. СГР AM.01.48.01.003.R.000177.09.19. Биологически активная добавка (БАД) к пище «Детримакс® 2000» / «Detrimax® 2000». [State registration certificate AM.01.48.01.003.R.000177.09.19. *Dietary supplement to food "Detrimax® 2000"*. (In Russ).]
60. СГР AM.01.07.01.003.R.000215.09.20. Биологически активная добавка к пище «Эвалар витамин D3 2000 ME + K2». [State registration certificate AM.01.07.01.003.R.000215.09.20. *Dietary supplement to food "Evalar vitamin D3 2000 IU + K2"*. (In Russ).]
61. СГР RU.77.99.88.003.E.005674.12.18. Биологически активная добавка к пище «Ультра-Д Витамин D3 25 мг (1000 ME)» («Ultra-D Vitamin D3 25 mkg (1000 ME)») (жевательные таблетки массой 425 мг). [State registration certificate RU.77.99.88.003.E.005674.12.18. *Dietary supplement to food "Ultra-D Vitamin D3 25 mkg (1000 ME)"* (chewable tablets weighing 425 mg). (In Russ).]
62. СГР AM.01.07.01.003.R.000116.11.19. Биологически активная добавка к пище «Витамин D3 500 ME». [State registration certificate AM.01.07.01.003.R.000116.11.19. *Dietary supplement to food "Vitamin D3 500 ME"*. (In Russ).]
63. СГР AM.01.48.01.003.R.000113.07.19. Биологически активная добавка (БАД) к пище «Детримакс® Актив» / «Detrimax® Active». [State registration certificate AM.01.48.01.003.R.000113.07.19. *Dietary supplement to food "Detrimax® Active"*. (In Russ).]
64. СГР AM.01.07.01.003.R.000010.01.20. Биологически активная добавка к пище «Витамин D3 2000 ME (холекальциферол)». Форма выпуска: капсулы массой 300 мг, 410 мг, 570 мг, 700 мг. [State registration certificate AM.01.07.01.003.R.000010.01.20. *Dietary supplement to food "Vitamin D3 2000 ME (cholecalciferol)"*. Release form: capsules weighing 300 mg, 410 mg, 570 mg, 700 mg. (In Russ).]
65. СГР AM.01.06.01.003.E.000085.12.18. Биологически активная добавка к пище «Витамин D3 2000 ME», капсулы 300 мг, 450 мг, 700 мг, 800 мг. [State registration certificate

AM.01.06.01.003.E.000085.12.18. *Dietary supplement to food "Vitamin D3 2000 ME"*, capsules weighing 300 mg, 450 mg, 700 mg, 800 mg. (In Russ.).]

66. СГР AM.01.06.01.003.R.000096.09.20. *Биологически активная добавка к пище «Витамин D3 2000 ME» т.з. «Micellar vitamins»*. Форма выпуска: капсулы массой 670 мг. [State registration certificate AM.01.06.01.003.R.000096.09.20. *Dietary supplement to food "Vitamin D3 2000 ME"* t.m. "Micellar vitamins". Release form: capsules weighing 670 mg. (In Russ.).]

67. СГР AM.01.07.01.003.E.000027.05.19. *Биологически активная добавка Витамин D3 2000ME*, капсулы массой 320 мг, 500 мг, 700 мг, 1000 мг, 1400 мг. [State registration certificate AM.01.07.01.003.E.000027.05.19. *Dietary supplement to food Vitamin D3 2000ME*, capsules weighing 320 mg, 500 mg, 700 mg, 1000 mg, 1400 mg. (In Russ.).]

68. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 17.04.2003 № 50 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.3.2.1290-03» (вместе с «СанПиН 2.3.2.1290-03. 2.3.2. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД). Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.04.2003) (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15.05.2003 № 4536). [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 17.04.2003 N 50 "O vvedenii v deistvie sanitarno-epidemiologicheskikh pravil i normativov SanPiN 2.3.2.1290-03" (together with "SanPiN 2.3.2.1290-03. 2.3.2. Prodovol'stvennoe syr'e i pishchevye produkty. Gigienicheskie trebovaniya k organizatsii proizvodstva i oborota biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche (BAD). Sanitarно-epidemiologicheskii pravila i normativy", approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on April 17, 2003) (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on May 15, 2003 N 4536). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42302. Ссылка активна на 17.08.2021.

69. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции, подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (утв. Решением Комиссии Таможенного союза ЕврАзЭС от 28.05.2010 № 299). [Edinye sanitarno-epidemiologicheskii i higienicheskie trebovaniya k produktzii, podlezhashchei sanitarno-epidemiologicheskomu nadzoru (approved by the Decision of the EurAsEC Customs Union Commission dated May 28, 2010 N 299). (In Russ.).]

70. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32002L0046>. Accessed on August 17, 2021.

71. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Public Law 103-417. 103rd Congress. Available online: https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx. Accessed on August 17, 2021.

72. Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880 (ред. от 10.06.2014) «О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (вместе с «ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза. О безопасности пищевой продукции»). [Decision of the Customs Union Commission dated December 09, 2011 N 880 (as amended on June 10, 2014) "O prinyatii tekhnicheskogo reglamenta Tamozhennogo soyuza "O bezopasnosti pishchevoi produktzii"(together with "TP TC 021/2011. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza. O bezopasnosti pishchevoi produktzii". (In

Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124768. Ссылка активна на 17.08.2021.

73. Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 881 (ред. от 14.09.2018) «О принятии технического регламента Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (вместе с «ТР ТС 022/2011. Технический регламент Таможенного союза. Пищевая продукция в части ее маркировки»). [Decision of the Customs Union Commission dated December 09, 2011 N 881 (as amended on September 14, 2018) "O prinyatii tekhnicheskogo reglamenta Tamozhennogo soyuza "Pishchevaya produktsiya v chasti ee markirovki"(together with "TP TC 022/2011. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza. Pishchevaya produktsiya v chasti ee markirovki"). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124614. Ссылка активна на 17.08.2021.

74. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal Law "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" dated April 12, 2010 N 61-ФЗ. (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350. Ссылка активна на 17.08.2021.

75. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2016 № 43357). [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 01, 2016 N 200n "Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchei klinicheskoi praktiki" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on August 23, 2016 N 43357). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764. Ссылка активна на 17.08.2021.

76. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 № 43232). [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 01, 2016 N 199n "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei laboratornoi praktiki" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on August 15, 2016 N 43232). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348. Ссылка активна на 17.08.2021.

77. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938). [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia dated June 14, 2013 N 916 (as amended dated December 18, 2015) "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki" (Registered in the Russian Ministry of Justice on September 10, 2013 N 29938). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004. Ссылка активна на 17.08.2021.

78. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. [Federal Law "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" dated November 21, 2011 N 323-ФЗ. (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172765. Ссылка активна на 17.08.2021.

79. Приказ Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.07.2013 № 28995). [Order of the Ministry of Health of Russia dated June 21, 2013 N 395n "Ob utverzhdenii norm lechebnogo pitaniya" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on July 05, 2013 N 28995). (In Russ.).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149196. Ссылка активна на 17.08.2021.