

Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998

А.В. Гилельс³, ORCID: 0000-0002-3322-7493

И.К. Томилова³, ORCID: 0000-0002-3692-4884

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Центр хранения и анализа больших данных; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

Введение. Обеспеченность витамином D важна для замедления старения кожи, поддержки ее увлажненности, эластичности и способности к регенерации. Биологически активные формы витамина D (в т. ч. альфакальцидол) способствуют активации генов, функция которых непосредственно связана с поддержанием структуры кожи, подкожной клетчатки, фасций и мышечных волокон.

Цель. Оценка перспектив включения альфакальцидола (препарат Альфа Д3, 0,25 мкг, 1 капс/сут) в реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, возраст 47 ± 5 лет).

Материалы и методы. В течение 60 суток проводились наблюдения 4 групп пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, средний возраст 47 ± 5 лет); измерения производились до начала клинических испытаний и после их окончания. В группе 1А (первая основная, $n = 12$) пациентки получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, утром, 60 дней, в течение этого срока пациентки получили 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

В группе 1Б (первый контроль, $n = 8$) пациенткам в течение 60 дней проводили только 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

В группе 2А (вторая основная, $n = 12$) пациентки получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, 60 дней. В течение этого срока пациентки получили 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

В группе 2Б (второй контроль, $n = 8$) пациентки получили только 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

Результаты. Прием альфакальцидола достоверно повышал концентрации 25(OH)D (от 17 ± 5 нг/мл до 27 ± 8 нг/мл, $P = 0,001$) и кальция (от 86 ± 10 мг/л до 96 ± 6 мг/л, $P = 0,01$) в сыворотке крови. Положительной динамике концентраций 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола соответствовало повышение общей минеральной плотности кости ($+0,03 \pm 0,03$ г/см³, контроль: $+0,006 \pm 0,03$, $P = 0,016$) и Т-критерия ($+0,4 \pm 0,5$, контроль: $-0,07 \pm 0,2$, $P = 0,0002$), что указывает на компенсацию дефицита витамина D и улучшение метаболизма костной ткани. Повышение уровней 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола сопровождалось положительной динамикой состояния кожи по данным биоимпедансометрии. Прием препарата достоверно приводил к повышению увлажненности кожи лица (от 17 ± 14 баллов до 29 ± 14 баллов, $P = 0,055$, без изменений в контроле) и повышал амплитуду моторного ответа мышц на стимул ($+0,4 \pm 0,22$, $P < 0,02$).

Выводы. В рамках рандомизированного дизайна было показано, что дополнение массажа, микротоковой терапии, мезотерапии приемом альфакальцидола приводило к достоверному повышению уровней 25(OH)D в сыворотке крови, повышению эластичности и увлажненности кожи, снижению содержания висцерального жира по данным биоимпедансометрии, улучшению показателей сократительной способности мышц и нервно-мышечной передачи сигнала по данным электромиографии и повышению минеральной плотности кости.

Ключевые слова: возрастной птоз, витамин D, альфакальцидол, Альфа Д3, реабилитация, увлажненность кожи, висцеральный жир, биоимпедансометрия, электромиография, интеллектуальный анализ данных

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Адаптивные морфофункциональные перестройки органов и систем при физических нагрузках как модели реабилитационных мероприятий» (2018–2020), часть 2 «Проведение прикладных научных исследований». Сведения о выполняемых работах: уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.5В10АА00006.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Томилова И.К. Эффекты включения альфакальцидола в комплексные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица. *Медицинский совет.* 2020;(21):238–248. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-238-248.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effects of the inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis

Olga A. Gromova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998

Angelica V. Gilels², ORCID: 0000-0002-3322-7493

Irina K. Tomilova², ORCID: 0000-0002-3692-4884

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

² Big Data Storage and Analysis Center; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

³ Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Introduction. The sufficiency of vitamin D is important for slowing down the aging of the skin, maintaining its hydration, elasticity and the ability to regenerate. Biologically active forms of vitamin D (including alfacalcidol) promote the activation of genes whose function is directly related to the maintenance of the structure of the skin, subcutaneous tissue, fascia and muscle fibers.

The aim of the work was to assess the prospects for the inclusion of alfacalcidol ("Alpha D3", 0.25 µg, 1 caps/day) in the rehabilitation programs of patients with age-related ptosis of the face ($n = 40$, age 47 ± 5 years).

Materials and methods. 4 groups of patients with age-related facial ptosis ($n = 40$, average age 47 ± 5 years) were observed for 60 days; measurements were made before and after clinical trials.

Group 1A (first treatment, $n = 12$) received the daily dose of Alpha D3, 0.25 mg, in the morning, for 60 days, during this period the patients received 4 cosmetic procedures (2 plastic face massages and 2 stimulation current therapies).

Group 1B (first control, $n = 8$) received only 4 cosmetic procedures over 60 days (2 plastic face massages and 2 stimulation current therapies).

Group 2A (second treatment, $n = 12$) received the daily dose of ALFA D3, 0.25 mg, for 60 days, during this period the patients received 4 DMAE (diethylaminoethanol) mesotherapy procedures.

Group 2B (second control, $n = 8$) only received 4 DMAE (diethylaminoethanol) mesotherapy procedures.

Results. Alfacalcidol intake significantly increased the concentrations of 25 (OH) D (from 17 ± 5 ng/ml to 27 ± 8 ng/ml, $P = 0.001$) and calcium (from 86 ± 10 mg/L to 96 ± 6 mg/L, $P = 0.01$) in serum. The positive dynamics of the concentrations of 25 (OH) D and calcium when taking alfacalcidol corresponded to an increase in the total bone mineral density ($+0.03 \pm 0.03$ g/cm³, control: $+0.006 \pm 0.03$, $P = 0.016$) and T-criterion ($+0.4 \pm 0.5$, control: -0.07 ± 0.2 , $P = 0.0002$), which indicates compensation for vitamin D deficiency and an improvement in bone metabolism. An increase in the levels of 25 (OH) D and calcium when taking alfacalcidol was accompanied by a positive trend in skin condition according to bioimpedance measurements. Taking the drug significantly increased the moisture content of the facial skin (from 17 ± 14 points to 29 ± 14 points, $P = 0.055$, without changes in the control) and increased the amplitude of the muscle motor response to the stimulus ($+0.24 \pm 0.22$, $P < 0.02$).

Conclusions. Within the framework of a randomized design, it was shown that the addition of massage, microcurrent therapy, mesotherapy with alfacalcidol led to a significant increase in serum 25 (OH) D levels, an increase in skin elasticity and hydration, a decrease in visceral fat according to bioimpedance measurements, and an improvement in indicators of muscle contractility and neuromuscular signal transmission according to electromyography data and an increase in bone mineral density.

Keywords: age-related ptosis, vitamin D, rehabilitation, alfacalcidol, Alpha D3, skin hydration, visceral fat, bioimpedansometry, electromyography, database mining

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the government assignment – Adaptive morpho-functional rearrangements of organs and systems on exertion as a model of rehabilitation actions (2018–2020), part 2 – Conducting applied research. Information about the work performed: unique register entry number is 730000F.99.1.BV10AA00006.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gilels A.V., Tomilova I.K. Effects of the inclusion of alfacalcidol in complex rehabilitation programs for patients with age-related facial ptosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):238–248. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-238-248.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастной птоз лица проявляется у женщин с 30–35 лет и зачастую становится выраженным к 45 годам. Причинами птоза лица являются: 1) возрастное истончение и потеря эластичности кожи, 2) снижение тонуса многочисленных мышц, составляющих каркас лица [1], 3) растяжение и истончение лицевых фасций, 4) избыточные отложения жира в тканях лица, 5) склонность пациентки к отечности мягких тканей лица. Эти патофизиологические процессы неразрывно связаны не только с нарушениями структуры соединительнотканной основы кожи лица, но и с состоянием здоровья других органов (печени, почек, сердца, мозга и др.). Состояние соединительной ткани и других органов во многом зависит от обеспеченности организма микронутриентами – витаминами, микроэлементами, витаминоподобными веществами, омега-3 ПНЖК и др. [2].

В частности, витамин D характеризуется широким кругом воздействия на иммунитет, воспаление, нейрогенез, тромбообразование, поддержание структуры мышц [3] и соединительной ткани, минерализацию кости и другие физиологические процессы. Недостаточная обеспеченность витамином D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с повышенным риском развития сахарного диабета, метаболического синдрома, саркопении, остеопороза, атеросклероза, артериальной гипертензии, повышенной восприимчивости к инфекции и усилением хронического системного воспаления, ускоряющего процессы старения [4].

Полногеномный анализ рецепторов витамина D показал, что активные формы витамина D могут приводить к изменениям в экспрессии более 600 генов, функция которых так или иначе связана с соединительной тканью кожи. Эти гены кодируют белки, функция которых непосредственно связана с поддержанием структуры кожи: синтез белков внеклеточного пространства, обеспечение клеточной адгезии, регуляция роста клеток, формирование внеклеточной матрицы, связывание коллагеновых волокон, связывание гиалуроновой кислоты коллагеном и др. [5].

Важным результатом фундаментальных и клинических исследований является установление механизмов участия витамина D в иммунитете кожи [6–8] и того факта, что низкая обеспеченность витамином D ухудшает ранозаживление кожи. Так, в исследовании, проведенном с участием группы пациентов с язвами на ногах, была достоверно выявлена недостаточность витамина D: концентрация 25(OH)D у пациентов с язвами составила в среднем 17 нг/мл, а у пациентов без язв – 28 нг/мл ($p = 0,018$) [9]. Во время наблюдений за группой из 83 добровольцев была установлена корреляция между содержанием витамина D и влажностью кожи, причем у лиц с низкой концентрацией в крови витамина D влажность кожи была ниже средней [10].

Реализация биологических эффектов витамина D возможна только в том случае, если все этапы его биотрансформаций в печени и в почках, приводящие к образова-

нию активных форм витамина, будут происходить в полной мере. Следует отметить, что с возрастом, как правило, нарастает дисфункция почек, что снижает биосинтез важной активной формы витамина D, альфакальцидола в почках. Поэтому в ряде случаев (в частности, у пациентов с дисфункцией почек) целесообразно использовать не холекальциферол (требующий дополнительных биотрансформаций в почках), а непосредственно альфакальцидол или комбинацию холекальциферола и альфакальцидола. Известно, что прием альфакальцидола способствует более выраженным улучшениям показателей работы мышц, чем прием холекальциферола [11].

Таким образом, данные фундаментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что прием альфакальцидола может существенно повысить эффективность программ терапии птоза лица. В настоящем исследовании проведена оценка эффективности включения альфакальцидола (препарат Альфа Д3) в стандартные реабилитационные программы пациенток с возрастным птозом лица.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проводились наблюдения за группой пациенток с возрастным птозом лица ($n = 40$, средний возраст 47 ± 5 лет). В течение 60 суток было организовано наблюдение за 4 группами пациенток; измерения производились до начала клинических испытаний и после их окончания.

Группа 1А (первая основная, $n = 12$). Пациентки этой группы получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг, утром, 60 дней, в течение этого срока пациентки получили 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

Группа 1Б (первый контроль, $n = 8$). Пациенткам этой группы в течение 60 дней проводили только 4 косметические процедуры (2 пластических массажа лица и 2 процедуры микротоковой терапии).

Группа 2А (вторая основная, $n = 12$). Пациентки этой группы получали ежедневный прием препарата Альфа Д3 0,25 мг 60 дней, в течение этого срока пациенты получили 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

Группа 2Б (второй контроль, $n = 8$). Пациентки этой группы получили только 4 процедуры мезотерапии препаратом ДМАЭ (диэтиламиноэтанол).

ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОК

Для оценки динамики состояния кожи лица в процессе исследования использовались различные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Все участницы клинических испытаний проходили клинико-диагностическое тестирование по перечню показателей: комплексный анализ крови на содержание витаминов группы D и макроэлемента кальция; измерение влажности и эластичности кожи; исследование биоэлектрической активности мышц лица; исследование нервно-

мышечной передачи; определение веса, процентного содержания жировой ткани, висцерального жира, воды, мышечной массы (кг), костной массы (кг), базального метаболизма; исследование общей минеральной плотности кости, локальной минеральной плотности кости, площади кости, жировой массы, тощей массы, костной массы.

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Количественное определение проводилось на жидкостном хроматографе Shimadzu LCMS 8030, в комплект которого входили: бинарный насос высокого давления, дегазатор подвижной фазы, автосемплер на 96 образцов, колоночный термостат и тандемный масс-спектрометр. Для анализа использовались следующие реактивы и расходные материалы: ацетонитрил, метанол, фосфатный буфер (pH 5,0), колонки для твердофазной экстракции Isolute, вода для хроматографии. Количественное определение осуществлялось путем хроматографического разделения на обратнофазной хроматографической колонке Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 x 4,6 мм, 5 мкм, с последующим детектированием пиков масс-детектором и последующей обработкой полученных данных с помощью программного обеспечения фирмы Shimadzu Lab Solutions LCMS Release 5.41 SP1 for LCMS 8030.

Определение концентрации кальция в сыворотке крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Исследования выполнялись на атомно-абсорбционном спектрометре Shimadzu AA6300 с электротермической атомизацией (генератор GFA-EX7) и с автосемплером на 40 образцов. Для анализа использовались следующие реактивы: азотная кислота, перекись водорода, деионизированная вода. Количественное определение осуществлялось путем снятия спектра ионов кальция в биологических образцах, с последующей обработкой полученных данных с помощью программного обеспечения Shimadzu for AA6300 (16).

Определение влажности и эластичности кожи лица выполняли на аппарате SoftPlusCPU (Callegari S.p.A.). Принцип метода исследования влажности заключается в определении содержания воды в коже емкостным методом. Принцип метода измерения эластичности заключается в измерении деформации кожи (уровень эластичности) при всасывании кожи специальным датчиком. Датчик прибора располагали на ровном участке кожи так, чтобы обеспечить прилегание к коже должным образом. После завершения измерения происходит считывание результата, который в дальнейшем распечатывался на термопринтере, избегали проведения измерения на мягких участках кожи из-за возможности получения недостоверных результатов.

Биоимпедансометрия. Обследование участников испытаний методом биоимпедансометрии проводилось с использованием медицинского анализатора жировой массы TANITA BC-543 в режиме «Анализ» с измерением содержания воды, жира, костной массы, мышечной массы, показателя базального метаболизма.

Рентгеновская денситометрия проводилась с использованием костного денситометра LEXXOS, использующего 2D-детектор совместно с рентгеновским излучателем конусной формы; источник излучения испускает пучок высокой и низкой энергии (напряжение 75 и 140 кВ). Система позволяет проводить исследования на различных областях: спина, бедро, предплечье, используя по две рентгеновские экспозиции со временем исследования менее 1,5 с, и дополнительно можно проводить исследование всего тела.

Электронейромиография. Электронейромиографическое исследование с целью оценки состояния мышечной системы проводилось на основных мышцах лица: круговая мышца глаза и лобная мышца. Электронейромиографическое обследование проводилось на приборе «Нейро-МВП-Микро» (рег. уд. № ФСР2008/03011) производства фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Регистрация потенциалов проводилась поверхностными адгезивными твердотельными электродами (Fiab, F3001ECG). Проводилось исследование по скуловой ветви лицевого нерва (г. Zygomaticus). Активный электрод накладывался на верхнее веко, референтный – на спинку носа. Стимуляция проводилась электрическим прямоугольным импульсом на уровне скуловой кости. Проводилась регистрация М-ответа при супрамаксимальной силе стимула. Дополнительно проводилось исследование нервно-мышечной передачи методом ритмической стимуляции частотой 3 Гц. Для оценки надежности нервно-мышечной передачи регистрировалось пять последовательных М-ответов с измерением декремента пятого ответа относительно первого. Для повышения достоверности полученного результата и исключения артефактных кривых проводилось несколько серий стимулов с выбором наиболее стабильной серии.

При проведении стимуляционной электромиографии анализировались следующие параметры: амплитуда М-ответа (негативная фаза); площадь М-ответа (негативная фаза); латентность М-ответа; декремент амплитуды М-ответа (пик-пик) при ритмической стимуляции от 1-го ко 2-му стимулу, декремент амплитуды М-ответа (пик-пик) при ритмической стимуляции от 1-го к 5-му стимулу. Для оценки сократительной способности мышечных групп проводилась поверхностная электромиография лобной мышцы и мышцы, окружающей глаз. В каждом случае проводилась регистрация трех кривых с периодом анализа в 3,5 с. После этого для каждой стороны рассчитывались усредненные параметры: средняя амплитуда; средняя частота; амплитудно-частотный коэффициент. Для оценки сократительной способности мышц использовалось соотношение активности лобной мышцы, относительно активности мышцы, окружающей глаз, выраженной в процентах.

Ручной массаж. Ручной массаж проводили у пациентов по методике пластического массажа. Курс массажа составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Микротоковая терапия. Микротоковую терапию выполняли на аппарате Е-2000 токами средней интенсивности 80–120 мкА. Продолжительность процедуры

составляла 15 мин. Курс составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Препарат Альфа Д3. Лекарственная форма: капсулы мягкие желатиновые, красновато-коричневого цвета, овальные, с напечатанной черными чернилами дозированной «0,25»; содержимое капсул – масляный раствор бледно-желтого цвета. В одной капсуле содержится 0,25 мкг альфакальцидола. Препарат назначали внутрь в рекомендуемой дозе по 0,25 мкг (1 капсула) 1 раз в сутки в течение 60 дней в соответствии с инструкцией по применению.

Мезотерапия препаратом Mesohyal DMAE. Лекарственная форма: ампулы объемом 5 мл. Состав: Гиалуронат натрия: 12,5 мг/ампула – 2,5 мг/мл; Деанолбитартрат: (DMAE); Гидроксиднатрия. Растворитель: Вода для инъекций: достаточное количество 5 мл. Процедуру введения препарата проводили с помощью шприца и иглы 30G по методике «микропапул». Размер иглы выбирался врачом, проводящим процедуру. Курс составлял 4 процедуры с перерывами в 10 дней.

Для **статистической обработки результатов** исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ для интеллектуального анализа биомедицинских данных, разработанных И.Ю. Торшиным в рамках топологического подхода к анализу данных [12–14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных задач настоящего исследования являлось установление эффектов воздействия альфакальцидола на состоянии кожи и мышц лица при использовании в составе процедур эстетической медицины для ухода за кожей: массаж (группа 1А «массаж + альфакальцидол» и 1Б – «только массаж») или мезотерапия (группа 2А «мезотерапия + альфакальцидол» и 2Б – «только мезотерапия»). При анализе собранных данных анализ эффектов препарата проводился в рамках дизайна «случай – контроль» как по отдельности для каждого вида этих процедур (массаж: сравнение групп 1А:1Б; мезотерапия: сравнение групп 2А:2Б), так и в объединенной группе пациентов (сравнение групп 1А + 2А:1Б + 2Б).

Характерной особенностью собранных данных являлось наличие существенных различий в значениях изученных параметров между индивидуальными пациентками на День «0». Например, значения влажности кожи лица у пациенток группы 1А отличались в 10...20 раз, так что среднеквадратичное отклонение даже превышало среднее значение параметра. Присутствие таких различий существенно осложняет анализ статистической

достоверности эффективности использования альфакальцидола. Поэтому, наряду с анализом статистической значимости значений исследованных параметров, также была исследована значимость прироста или падения значений между группами в динамике терапии. Такого рода «разностный анализ» позволяет учесть индивидуальные различия между пациентками и более точно исследовать эффект препарата в динамике лечения.

Далее, последовательно рассмотрены эффекты приема альфакальцидола на уровни кальция, 25(ОН)D в сыворотке крови, оценка динамики параметров состояния кожи посредством биоимпедансометрии (эластичность, влажность, содержание жира), результаты исследования костной ткани посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и динамика показателей электромиографии лицевых мышц.

ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА УРОВНИ 25(ОН)D И КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Биологические эффекты витамина D осуществляются при достаточных концентрациях активных форм витамина в сыворотке крови. Соответственно, прием препаратов витамина D должен стимулировать повышение уровней 25(ОН)D в крови.

В настоящем исследовании прием альфакальцидола приводил к достоверному повышению уровней 25(ОН)D как в соответствии с анализом значений уровней (табл. 1), так и при разностном анализе (табл. 2). При этом повышение происходило от концентраций 25(ОН)D в сыворотке крови существенно ниже нормы (25(ОН)D 30–100 нг/мл) [4].

Например, на День «0» средняя концентрация 25(ОН)D в группе 1А + 2А составила 17 ± 5 нг/мл (что соответствует выраженному дефициту витамина D, диагноз по МКБ-10 – E55.9 недостаточность витамина D), а через 60 дней приема препарата составила 27 ± 8 нг/мл ($P = 0,001$). В группе 1Б + 2Б средние уровни 25(ОН)D достоверно не изменялись (рис. 1).

● **Таблица 1.** Динамика концентраций кальция и 25(ОН)D

● **Table 1.** Calcium and 25(ОН)D level time profile

Параметр	День «0»		P	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б		1А	1Б	
Кальций, мг/л	85 ± 11	92 ± 9	0,08	92 ± 8	91 ± 6	0,2
Группа 2	2А	2Б		2А	2Б	
Кальций, мг/л	86 ± 10	92 ± 8	0,07	96 ± 6	85 ± 10	0,01
25(ОН)D, нг/мл	16 ± 5	20 ± 9	-	31 ± 7	13 ± 6	$1 \cdot 10^{-5}$
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б		1А + 2А	1Б + 2Б	
Кальций, мг/л	85 ± 10	92 ± 8	0,01	95 ± 7	88 ± 8	0,02
25(ОН)D, нг/мл	17 ± 5	$20,5 \pm 8$	0,07	27 ± 8	17 ± 7	0,001

Примечание. Сравнение эффектов препарата Альфа Д3 проводилось в группах 1А (массаж + альфакальцидол), 1Б (только массаж), 2А (мезотерапия + альфакальцидол), 2Б (только мезотерапия) и в объединенных группах 1А + 2А ($n = 22$), 1Б + 2Б ($n = 16$).

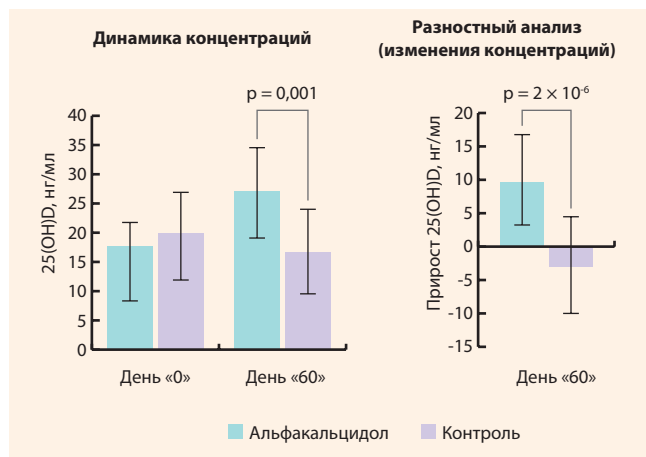
● **Таблица 2.** Разностный анализ динамики концентраций кальция и 25(OH)D в сыворотке крови (n = 40)

● **Table 2.** Differential analysis of serum calcium and 25(OH)D level time profile (n = 40)

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Прирост кальция, мг/л	8 ± 8	-1 ± 7	0,017
Прирост 25(OH)D, нг/мл	4,5 ± 4,3	1 ± 2,5	0,035
Группа 2	2А	2Б	
Прирост кальция, мг/л	10 ± 4	-6 ± 15	0,007
Прирост витамина 25(OH)D, нг/мл	15 ± 6	-7 ± 7	3·10 ⁻⁶
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Прирост кальция, мг/л	9 ± 7	-4 ± 12	0,0005
Прирост витамина 25(OH)D, нг/мл	10 ± 7	-3 ± 7	2·10 ⁻⁶

● **Рисунок 1.** Уровни 25(OH)D в динамике, объединенные группы 1А + 2А и 1Б + 2Б

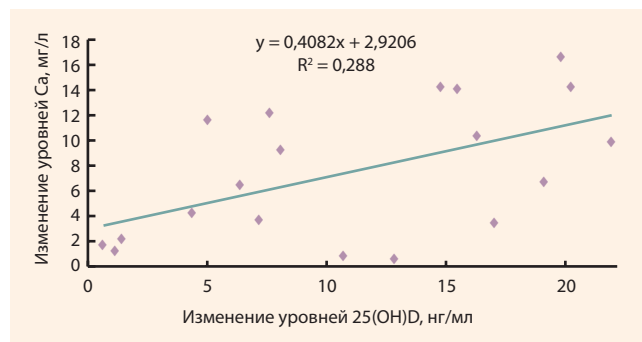
● **Figure 1.** 25(OH)D level time profile, combined groups 1А + 2А and 1Б + 2Б



И анализ абсолютных значений, и разностный анализ показали, что прирост уровней 25(OH)D, приводящий к нормализации обеспеченности витамином, также сопровождался нормализацией уровней кальция в крови. При норме кальция в крови 92–110 мг/л, на День «0» во всех группах средние значения уровней кальция в ПК были ниже нижней границы диапазона нормы (например, в группе 1А + 2А – 85 ± 10 мг/л). Прием альфакальцидола приводил к нормализации уровней кальция (день «60», 95 ± 7 мг/л, прирост +9 ± 7 мг/л), в то время как в контрольной группе отмечалось падение уровней кальция ПК (-4 ± 12 мг/л, P = 0,0005). Регрессионный анализ показал, что прирост уровня кальция был дозозависим: более высокому приращению концентрации 25(OH)D в крови соответствовало в среднем и более высокое приращение уровней кальция в крови (рис. 2). Кальций необходим не только для поддержания структуры кости, но и для поддержания активности ферментов, образующих соединительнотканную основу кожи [4].

● **Рисунок 2.** Корреляция между приростом уровня 25(OH)D и приростом уровня кальция в сыворотке крови при приеме альфакальцидола на день «60» (группа 1А + 2А, n = 20)

● **Figure 2.** Correlation between serum 25(OH)D level gain and calcium level gain during administration of alfacalcidol on Day 60 (group 1А + 2А, n = 20)



Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в динамике приема альфакальцидола

Достоверное повышение концентраций 25(OH)D и кальция в сыворотке крови в ходе приема альфакальцидола указывает на возможность улучшения состояния костной ткани обследуемых. Одним из наиболее надежных методов оценки состояния костной ткани является измерение минеральной плотности кости (МПК) посредством рентгеновской абсорбциометрии.

Разностный анализ полученных результатов показал, что прием альфакальцидола способствовал улучшению показателей состояния костной ткани (табл. 3). Данные в табл. 3 указывают на достоверное увеличение локальной минеральной плотности кости (в среднем на 12–16 г, площади поверхности кости (в среднем на 2...3 см²) и на снижение относительного содержания жировой ткани (на -2...-3%). В объединенной группе 1А + 2А также установлено достоверное повышение общей МПК (на 0,03 ± 0,03 г/см³, рис. 3).

Важно отметить, что при приеме альфакальцидола повышалось значение Т-критерия – важнейший показатель для дифференциального диагноза остеопении и остеопороза (osteopenia – Т-критерий < -1,0, остеопороз – Т-критерий < -2,5). В объединенной группе 1А + 2А прием альфакальцидола соответствовал достоверному повышению значения Т-критерия (+0,4 ± 0,5, P = 0,0002), в то время как проведение процедур без приема альфакальцидола (группа 1Б + 2Б) способствовало снижению значения Т-критерия (-0,07 ± 0,2). Положительный эффект был наиболее выражен в группе пациенток, проходивших мезотерапию совместно с альфакальцидолом, – положительная динамика Т-критерия составила +0,5 ± 0,6 (P = 0,01).

Оценка состояния кожи методом биоимпедансометрии и эффекты дополнения реабилитационных процедур альфакальцидолом

Положительная динамика концентраций 25(OH)D и кальция в сыворотке крови в результате применения альфакальцидола в течении 60 суток – необходимое условие положительного воздействия препарата на

● **Таблица 3.** Разностное сравнение показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в динамике приема альфакальцидола на день «60»

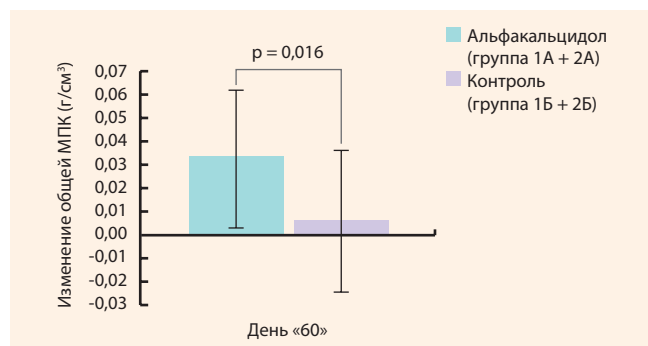
● **Table 3.** Differential comparison of dual-energy X-ray absorptiometry indicators during administration of alfacalcidol on Day 60

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1A	1Б	
Изменение локальной МПК, г	+12 ± 8	-1,97 ± 3	0,002
Изменение площади кости (см ²)	+3,4 ± 3	-0,21 ± 1	0,007
Изменение Т-критерия	+0,35 ± 0,3	-0,1 ± 0,2	0,006
Группа 2	2A	2Б	
Изменение общей МПК (г/см ³)	0,03 ± 0,03	0 ± 0,001	0,003
Изменение локальной МПК, г	16 ± 15	0,3 ± 0,6	0,004
Изменение площади кости, см ²	2 ± 2	-0,3 ± 0,6	0,002
Изменение Т-критерия	0,5 ± 0,6	-0,03 ± 0,1	0,01
Изменение жировой массы (%)	-1,7 ± 1,2	+1 ± 2,9	0,02
Объединенная группа	1A+2A	1Б+2Б	
Изменение общей МПК (г/см ³)	+0,03 ± 0,03	+0,006 ± 0,03	0,016
Изменение локальной МПК, г	+14 ± 12	+1,1 ± 2,5	4·10 ⁻⁵
Изменение площади кости, см ²	+2,7 ± 3,2	-0,25 ± 0,79	0,0002
Изменение Т-критерия	+0,4 ± 0,5	-0,07 ± 0,2	0,0002
Изменение жировой массы (%)	-2,7 ± 3	+0,65 ± 3,2	0,002

Примечание. МПК – минеральная плотность кости.

● **Рисунок 3.** Изменение МПК по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

● **Figure 3.** Changes in bone mineral density based on dual-energy X-ray absorptiometry findings



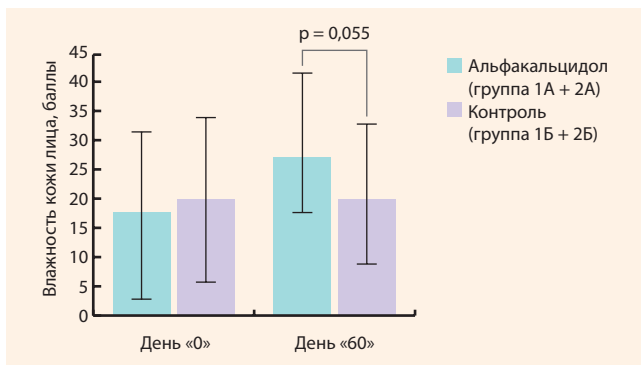
состояние кожных покровов. Оценка состояния тканей кожных покровов проводилась методом биоимпедансометрии, которая позволяет получить количественные характеристики пропорций между мышечной и жировой тканью, количественно оценить увлажненность кожи у обследуемых пациенток.

Прием альфакальцидола достоверно приводил к повышению эластичности и увлажненности кожи лица, а также к снижению содержания висцерального жира (табл. 4). Например, в объединенной группе 1А + 2Б увлажненность кожи лица возросла от 17 ± 14 баллов

на День «0» до 29 ± 14 баллов на день «60» (P = 0,055). В контрольной группе не было отмечено существенного изменения увлажненности кожи лица (день «60», 21 ± 13 баллов, рис. 4).

● **Рисунок 4.** Показатели увлажненности кожи лица в динамике терапии

● **Figure 4.** Changes in facial skin moisture content indicators during the therapy



Результаты разностного анализа (табл. 5, рис. 5), указывающего на состояние кожи в динамике лечения, существенно дополняют приведенные выше результаты. В целом по данным биоимпедансометрии прирост эластичности и влажности кожи происходил на фоне достоверного повышения базального метаболизма и сопровождался снижением содержания висцерального жира, снижением веса и приростом мышечной массы.

Воздействие альфакальцидола на показатели электромиографии мышц лица в рамках комплексного ухода за кожей лица

Данные клинико-эпидемиологических исследований показывают, что витамин D принципиально необходим для роста и поддержки структуры миоцитов скелетной и

● **Таблица 4.** Динамика абсолютных значений показателей влажности, эластичности кожи и содержания висцерального жира

● **Table 4.** Changes in absolute values of skin moisture content, elasticity, and visceral fat content indicators

Параметр	День «0»		P	День «60»		P
Группа 1	1A	1Б		1A	1Б	
Эластичность кожи лица, баллы	45 ± 4	47 ± 1	0,04	47 ± 3	46 ± 2	0,4
Группа 2	2A	2Б		2A	2Б	
Влажность кожи лица, баллы	21 ± 15	23 ± 14	-	30 ± 17	18 ± 8	0,03
Объединенная группа	1A + 2A	1Б + 2Б		1A + 2A	1Б + 2Б	
Влажность кожи лица, баллы	17 ± 14	20 ± 14	-	29 ± 14	21 ± 13	0,055
Содержание висцер. жира, %	7,6 ± 2,7	8,3 ± 2,4	-	6,0 ± 2,4	8,2 ± 2,3	0,005

гладкой мускулатуры. Известны так называемые «медленные» и «быстрые» эффекты витамина D на состояние мышечной ткани [4]. Медленные эффекты приема витамина D реализуются в течение месяцев/лет и основываются на влиянии на фосфатно-кальцевый метаболизм и формирование структуры мышечных клеток. Быстрые эффекты витамина D могут проявляться уже в течение нескольких минут и включают воздействие активных форм витамина D на внутриклеточные уровни кальция, активацию сигнального каскада фосфоинозитола-протеинкиназы C, который способствует высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных компартментов миоцитов.

В настоящем исследовании «медленные» эффекты приема витамина D на функционирование мышц лица исследовались посредством электромиографии (ЭМГ), которая позволяет количественно исследовать нервно-мышечную передачу и рефлекторную активность различных мышц. Прием альфакальцидола оказывал положительное воздействие на показатели ЭМГ (табл. 6, рис. 6).

В объединенной группе (сравнение групп 1А + 2А и 1Б + 2Б) была установлена положительная динамика амплитуды моторного ответа мышцы (т. н. М-ответ) и декремент-теста 1–5. Амплитуда моторного ответа мышцы отражает сократительную способность мышцы. Прием альфакальцидола способствовал более выраженному положительному изменению амплитуды моторного ответа ($+0,25 \pm 0,22$ мВ, правая сторона лица; $+0,23 \pm 0,16$ мВ, левая сторона лица, $P < 0,02$ в обоих случаях), чем в контрольной группе ($+0,12 \pm 0,12$ и $+0,11 \pm 0,13$, соответственно, для правой и левой сторон лица).

Декремент-тест 1–5 характеризует процент снижения амплитуды пятого моторного ответа в серии относительно первого моторного ответа. Данный параметр отражает степень надежности нервно-мышечной передачи (норма: $-5\%...+5\%$). Серединой интервала нормы, т. е. и наиболее приемлемым значением, является значение декремент-теста 1–5, равное 0%. При приеме альфакальцидола отмечалось смещение от более высоких значений декремент-теста на день «0» ($2,4 \pm 3,2$) к середине интер-

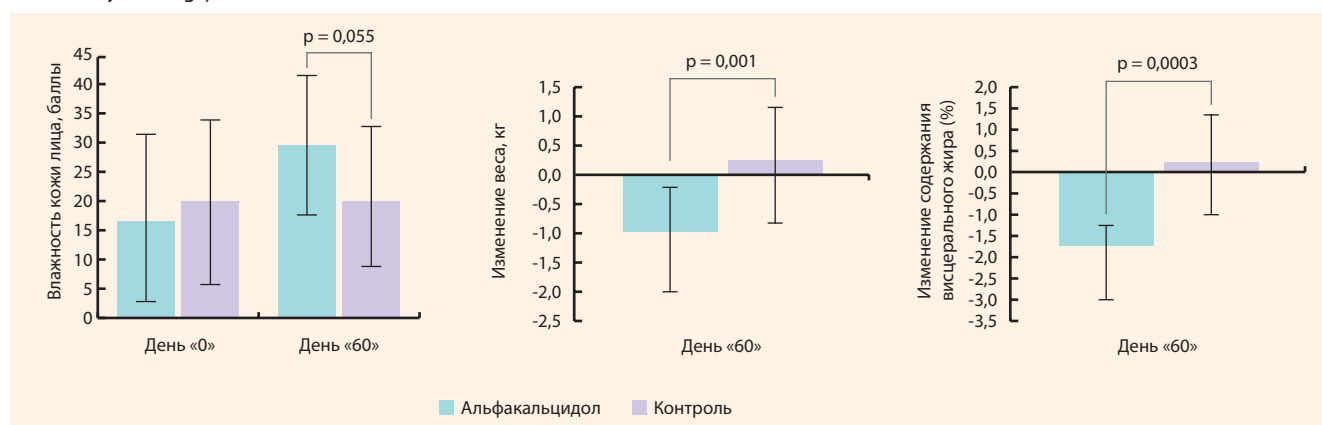
● **Таблица 5.** Динамика показателей влажности, эластичности и содержания висцерального жира кожи – разностный анализ
● **Table 5.** Changes in skin moisture content, elasticity, and visceral fat content indicators – differential analysis

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Прирост эластичности, баллы	$1,5 \pm 1,3$	$-1,1 \pm 2,3$	0,012
Изменение содержание висцерального жира (%)	$-1,7 \pm 0,5$	$-0,3 \pm 2$	0,046
Прирост мышечной массы (кг)	$0,67 \pm 0,67$	$-1,27 \pm 1,8$	0,01
Изменение базального метаболизма (ккал)	29 ± 16	-84 ± 121	0,024
Группа 2	2А	2Б	
Прирост влажности в баллах	8 ± 6	-5 ± 15	0,02
Изменение веса, кг	$-1 \pm 0,5$	$+0,2 \pm 1$	0,005
Изменение содержание висцерального жира (%)	$-1,6 \pm 0,5$	$+0,1 \pm 1$	0,001
Изменение содержания воды (%)	$+1,3 \pm 1,4$	$-1,7 \pm 3,7$	0,03
Прирост витамина D3, нг/мл	15 ± 6	-7 ± 7	$3 \cdot 10^{-6}$
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Прирост эластичности в баллах	$+0,3 \pm 1,5$	$-1,5 \pm 2,4$	0,01
Прирост влажности в баллах	11 ± 8	1 ± 20	0,05
Изменение веса, кг	$-0,98 \pm 0,83$	$+0,15 \pm 1$	0,001
Изменение содержания висцерального жира (%)	$-1,7 \pm 0,5$	$-0,07 \pm 1,4$	0,0003
Изменение содержания воды (%)	$0,9 \pm 1$	$-0,4 \pm 3$	0,07
Изменение мышечной массы (кг)	$0,69 \pm 0,97$	$-0,9 \pm 2,2$	0,009
Изменение базального метаболизма, ккал	29 ± 17	-39 ± 100	0,01

вала нормы ($0,8 \pm 1,4$, день «60»). Разностный анализ показал достоверность соответствующего изменения декремент-теста ($-1,5 \pm 1,7\%$, правая сторона лица, $P = 0,002$; $-1,4 \pm 2,9\%$, левая сторона лица, $P = 0,03$) по сравнению с контрольной группой.

● **Рисунок 5.** Разностный анализ динамики показателей состояния кожи при приеме альфакальцидола (по данным биоимпедансометрии)

● **Figure 5.** Differential analysis of changes in skin condition indicators during administration of alfacalcidol (based on bioimpedansometry findings)



● **Таблица 6.** Разностный анализ динамики значений показателей электромиографии в результате приема альфакальцидола
 ● **Table 6.** Differential analysis of changes in electromyography indicators, as a result of taking alfalcidol

Параметр	День «60»		P
Группа 1	1А	1Б	
Изменение декремент-теста 1–5%, П	-2,05 ± 2	-0,3 ± 1	0,014
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	21 ± 18	3 ± 3	0,005
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	34 ± 15	7 ± 5	7·10 ⁻⁵
Изменения средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	17 ± 7	-0,3 ± 4	10 ⁻⁵
Изменения средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	18 ± 6	0,8 ± 4	5·10 ⁻⁷
Изменение соотношения степени сокращения лобной мышцы и круговой мышцы глаза по ЭМГ (%), П	-12 ± 15	7 ± 27	0,06
Изменение соотношения степени сокращения лобной мышцы и круговой мышцы глаза по ЭМГ (%), Л	-12 ± 18	5 ± 19	0,036
Группа 2	2А	2Б	
Изменение декремент-теста 1–5, П	-1 ± 1,3	-0,1 ± 0,2	0,03
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, П	+0,23 ± 0,21	0,07 ± 0,06	0,02
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, Л	0,24 ± 0,12	0,07 ± 0,11	0,004
Изменение декремент-теста 1–5, Л	-2,4 ± 2,2	-0,2 ± 0,7	0,004

Параметр	День «60»		P
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	24 ± 13	2,7 ± 2,2	0,0001
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	27 ± 10	6 ± 2	3·10 ⁻⁵
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	20 ± 8	1,5 ± 3,6	2·10 ⁻⁶
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	24 ± 9	-1 ± 5	5·10 ⁻⁷
Объединенная группа	1А + 2А	1Б + 2Б	
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, П	+0,25 ± 0,22	+0,12 ± 0,12	0,02
Изменение декремент-теста 1–5, П	-1,5 ± 1,7	-0,2 ± 0,7	0,002
Изменение амплитуды моторного ответа, мВ, Л	+0,23 ± 0,16	+0,11 ± 0,13	0,01
Изменение декремент-теста 1–5, Л	-1,4 ± 2,9	+0,04 ± 1,5	0,03
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, П	+23 ± 16	+3 ± 2,5	4·10 ⁻⁶
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), глаз, Л	+30 ± 14	+6,5 ± 3,3	2·10 ⁻⁸
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, П	+18 ± 8	+0,6 ± 4	10 ⁻¹⁰
Изменение средней амплитуды интерференционного паттерна (мкВ), лоб, Л	+21 ± 8	-0,2 ± 5	3·10 ⁻¹²

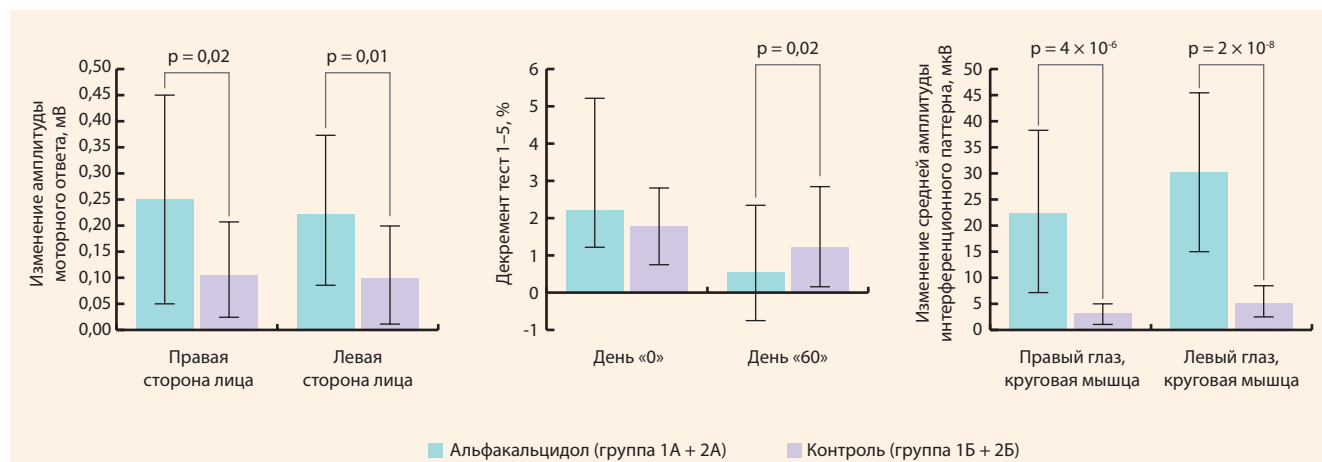
Примечание. «П» – правая сторона лица; «Л» – левая сторона лица; «глаз» – круговая мышца глаза; «лоб» – лобная мышца.

Прием альфакальцидола улучшал показатели поверхностной электромиограммы при максимальном произвольном мышечном напряжении круговых мышц глаз и лобной мышцы. Средняя амплитуда интерференционного паттерна, отражающая степень максимального произвольного сокращения мышцы, достоверно увеличивалась при приеме альфакальцидола. При приеме альфакальцидола, изменение средней амплитуды интерференционно-

го паттерна составило +23 ± 16 мкВ для правой круговой мышцы глаза ($P = 4 \times 10^{-6}$) и +30 ± 14 ($P = 2 \times 10^{-8}$) для левой круговой мышцы глаза, +18 ± 8 мкВ для правой лобной мышцы и +21 ± 8 мкВ ($P = 3 \times 10^{-12}$) для левой лобной мышцы.

Следует отметить, что у женщин, получавших альфакальцидол в дозе 0,25 мкг/сут в течение 60 дней, никаких побочных эффектов отмечено не было.

● **Рисунок 6.** Динамика ряда показателей электромиографии в динамике терапии
 ● **Figure 6.** Changes in some electromyography indicators during the therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В комплексной терапии возрастного птоза лица используются различные подходы: мимическая гимнастика, массаж, физиотерапия, мезотерапия и др. Восполнение дефицита витамина D, оказывающего существенное влияние на структуру и функцию кожи и мышц лица, является малоиспользуемым резервом реабилитации. Включение альфакальцидола в комплексные программы реабилитации (пластический массаж лица + микроотоковая терапия или мезотерапия диэтиламиноэтанолом) позволило достоверно улучшить эластичность/увлажненность кожи и нейрофизиологические характеристики лицевых мышц. Для объективной оценки состояния пациенток использовались лабораторные и инструментальные методы диагностики, в т. ч. биоимпедансометрия, рентгеновская абсорбциометрия и электромиография.

Прием альфакальцидола достоверно повышал концентрации 25(OH)D (от 17 ± 5 нг/мл до 27 ± 8 нг/мл, $P = 0,001$) и кальция (от 86 ± 10 мг/л до 96 ± 6 мг/л, $P = 0,01$) в сыворотке крови. Положительной динамике концентраций 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола соответствовало повышение общей МПК ($+0,03 \pm 0,03$ г/см³, контроль: $+0,006 \pm 0,03$, $P = 0,016$) и Т-критерия ($+0,4 \pm 0,5$, контроль: $-0,07 \pm 0,2$, $P = 0,0002$), что указывает на компенсацию дефицита витамина D и улучшение метаболизма костной ткани. В то же время в контроле отмечено

снижение значений Т-критерия на фоне снижения концентраций 25(OH)D и кальция.

Повышение уровней 25(OH)D и кальция при приеме альфакальцидола сопровождалось положительной динамикой состояния кожи по данным биоимпедансометрии. Прием препарата достоверно приводил к повышению увлажненности кожи лица (от 17 ± 14 баллов до 29 ± 14 баллов, $P = 0,055$, контроль: нет достоверных изменений) и оказывал положительное воздействие на нейрофизиологию мышц (в частности, повышал амплитуду моторного ответа на $+0,24 \pm 0,22$, $P < 0,02$).

Таким образом, прием альфакальцидола способствовал приросту эластичности и влажности кожи лица на фоне достоверного снижения содержания висцерального жира и улучшения функции мышц. Соответственно, эффективность комплексной реабилитации пациенток с возрастным птозом лица может быть существенно повышена при использовании весьма простой меры – включения приема альфакальцидола *per os*. Эффективность реабилитации при использовании альфакальцидола будет особенно выражена у пациенток с дефицитом витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл), соответствующим диагнозу по МКБ-10 – E.55.9 Недостаточность витамина D неуточненная.



Поступила / Received 10.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2020

Принята в печать / Accepted 12.12.2020

Список литературы

- Kamwa V., Hassan-Smith Z.K. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(6):322–328. doi: 10.1097/MED.0000000000000504.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с. Режим доступа: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/374/3734974.pdf>.
- El Hajj C., Fares S., Chardigny J.M., Boirie Y., Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. doi: 10.1007/s11657-018-0553-2.
- Гусев Е.И., Захарова И.Н. (ред.) *Витамин D. Смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#7.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1(1):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
- Szeto F.L., Sun J., Kong J., Duan Y., Liao A., Madara J.L., Li Y.C. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):563–566. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.092.
- Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(46):2385–2389. (In German) doi: 10.1055/s-0032-1327277.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):773–775. doi: 10.1038/jid.2008.35.
- Burkiewicz C.J., Guadagnin F.A., Skare T.L., do Nascimento M.M., Servin S.C., de Souza G.D. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(5):401–407. doi: 10.1590/s0100-69912012000500011.
- Russell M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. *Nutrients.* 2012;4(9):1213–1218. doi: 10.3390/nu4091213.
- Capatina C., Caragheorgheopol A., Berteau M., Poiana C. Short-term Administration of Alphacalcidol is Associated with More Significant Improvement of Muscular Performance in Women with Vitamin D Deficiency Compared to Native Vitamin D. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):461–465. doi: 10.1055/s-0042-103932.
- Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
- Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. doi: 10.1134/S1054661816020255.

References

- Kamwa V., Hassan-Smith Z.K. The inter-relationship between marginal vitamin D deficiency and muscle. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(6):322–328. doi: 10.1097/MED.0000000000000504.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health. Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (In Russ.) Available at: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/374/3734974.pdf>.
- El Hajj C., Fares S., Chardigny J.M., Boirie Y., Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. doi: 10.1007/s11657-018-0553-2.
- Guseva E.I., Zakharova I.N. (ed.) *Vitamin D. Paradigm change*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p. (In Russ.) Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1955521#7.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential therapeutic uses for vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;1(1):12–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
- Szeto F.L., Sun J., Kong J., Duan Y., Liao A., Madara J.L., Li Y.C. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):563–566. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.092.
- Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(46):2385–2389. (In German) doi: 10.1055/s-0032-1327277.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* 2008;128(4):773–775. doi: 10.1038/jid.2008.35.

9. Burkiwicz C.J., Guadagnin F.A., Skare T.L., do Nascimento M.M., Servin S.C., de Souza G.D. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(5):401–407. doi: 10.1590/s0100-69912012000500011.
10. Russell M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. *Nutrients.* 2012;4(9):1213–1218. doi: 10.3390/nu4091213.
11. Capatina C., Caragheorgheopol A., Berteanu M., Poiana C. Short-term Administration of Alphacalcidol is Associated with More Significant Improvement of Muscular Performance in Women with Vitamin D Deficiency Compared to Native Vitamin D. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(8):461–465. doi: 10.1055/s-0042-103932.
12. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
14. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. doi: 10.1134/S1054661816020255.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; ведущий научный сотрудник, Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; Author ID: 94901; SPIN-код: 6317-9833; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; Scopus Author ID: 7003300274; WOS ID: C-7683-2018; Author ID: 54104; SPIN-код: 1375-1114

Гилельс Анжелика Владимировна, аспирант кафедры биохимии, Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Томилова Ирина Константиновна, д.м.н., заведующая кафедрой биохимии, Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; Scopus Author ID: 8515798600

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Scientific Director, Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Cand. of Sci. (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; Scopus Author ID: 7003300274; WOS ID: C-7683-2018

Angelica V. Gilels, Postgraduate Student, Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Irina K. Tomilova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; Scopus Author ID: 8515798600