

# «Квартет здоровья» — новая концепция современной профилактической медицины

Л. О. Ворслов\*<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

И. А. Тюзиков\*\*, кандидат медицинских наук, профессор РАЕ

С. Ю. Калинин\*, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Гусакова\*\*\*

Ю. А. Тишова\*, кандидат медицинских наук

\* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

\*\* Клиника профессора Калининко, Москва

\*\*\* ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва

*Резюме.* Изложена концепция «Квартета здоровья» как важной составляющей современной профилактической медицины, направленной на увеличение продолжительности и качества жизни. Концепция основывается на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и представляет собой комплексную метаболическую терапию.

*Ключевые слова:* «Квартет здоровья», менопауза, эстрогены, прогестерон, тестостерон, андрогенный дефицит (гипогонадизм), возраст-ассоциированные болезни.

*Abstract.* There is a concept of the «Health quartet» as an important component of modern preventive medicine, aimed at increasing the duration and quality of life reported in this article. The concept is a complex metabolic therapy based on an understanding of the pathogenic mechanisms of cellular aging.

*Keywords:* «Health quartet», menopause, estrogen, progesterone, testosterone, androgen deficiency (hypogonadism), age-associated diseases.

В последнее десятилетие особенно возрос интерес к антивозрастной медицине. И это вполне понятно, так как ожидаемая продолжительность жизни населения Земли неуклонно растет и в целом ряде стран уже превышает 80 лет. Соответственно, неуклонно растет и количество возраст-ассоциированных болезней (так называемых болезней цивилизации), а также желание людей как можно дольше оставаться здоровыми, активными и красивыми. Крепкое здоровье, высокая стрессоустойчивость и работоспособность, внешняя привлекательность и свежесть — именно ради этих составляющих биологической молодости люди тратят немалые ресурсы на борьбу со старением.

Сегодня человечество пришло к пониманию, что красота и молодость зависят не только от косметических средств, которые мы используем наружно, ученые доказали — красо-

та идет изнутри. Регулярная физическая активность, рациональное питание с высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек — основа хорошего самочувствия и долголетия. Однако в современном постоянно меняющемся мире этого оказывается недостаточно.

## Определение концепции «Квартет здоровья»

Основываясь на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, мы сформулировали концепцию «Квартета здоровья» — комплексной метаболической терапии. Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом. Термин «метаболическая» подчеркивает характер терапии, направленной на восстановление гормонально-биохимического

фона, соответствующего 30–35-летнему возрасту пациента.

Компонентами «Квартета здоровья» являются:

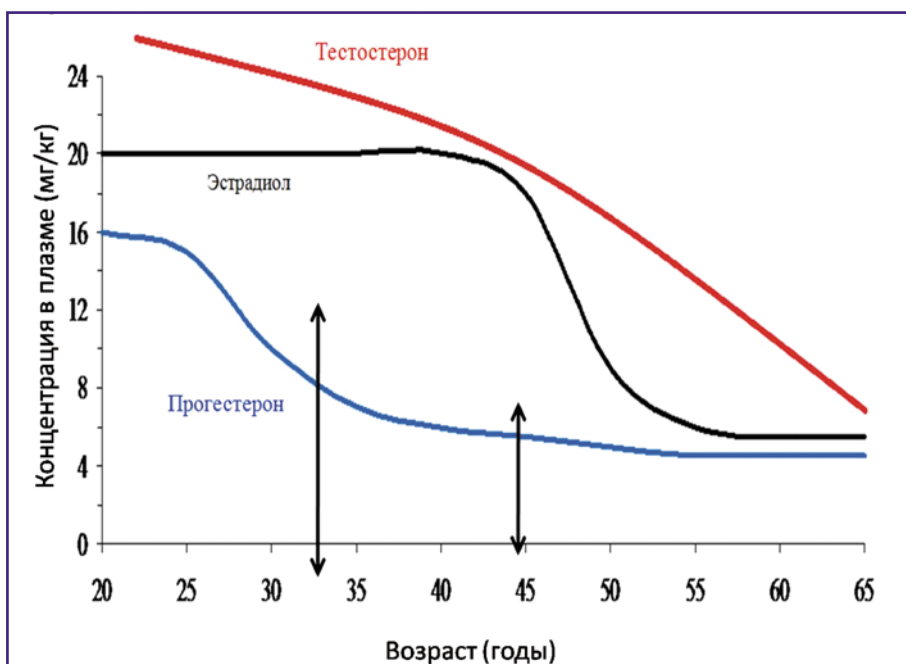
- 1) половые гормоны (поддержание их физиологического уровня; заместительная гормональная терапия при дефиците половых гормонов);
- 2) витамин D (поддержание его физиологического уровня, прием препаратов витамина D при выявлении его дефицита);
- 3) омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (постоянный прием);
- 4) тиоктовая или альфа-липовая кислота (АЛК) (постоянный прием).

Каждый компонент «Квартета здоровья» обоснован и одинаково важен.

## Половые гормоны: источник молодости, красоты и энергии

В современной медицинской литературе часто можно встретить неверное традиционное представление о половых гормонах, согласно которому якобы существуют только «мужские» (андрогены) или только «женские» (эстрогены, прогестерон) половые

<sup>1</sup> Контактная информация:  
levors@mail.ru



**Рис. 1. Последовательность развития дефицита половых гормонов при старении женщины (Burger H. G. Androgen production in women // Fertil Steril. 2002. Vol. 77. Suppl 4: S3–5. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions // Maturitas. 2013. Vol. 74 (3). P. 230–234)**

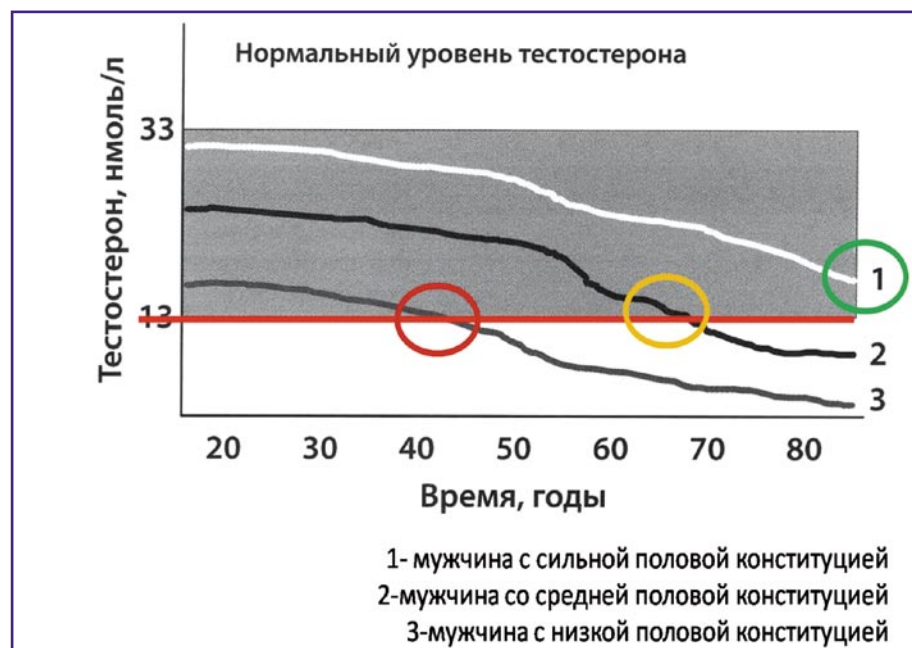
гормоны, применение которых нецелесообразно, недопустимо и даже опасно у представителей противоположного пола. Мы не согласны с такой постановкой вопроса в принципе! Дело в том, что все половые гормоны (а также витамин D) являются представителями одного гормонального семейства — стероидных гормонов, которые синтезируются, во-первых, из одного биохимического предшественника (7-дигидрохолестерола), во-вторых, имеют общего гормонального «прародителя-прогормона» — прогестерон, а в-третьих, синтезируются по практически одинаковой схеме как у мужчин, так и у женщин, что объединяет все эти гормоны в своеобразную гормональную систему половых стероидных гормонов. В этой связи традиционное деление половых гормонов на «женские» и «мужские» нужно считать ошибочным и некорректным. В организме и мужчин, и женщин происходит природный синтез всех половых стероидных гормонов (прогестерона, андрогенов, эстрогенов), которые крайне необходимы для качественной жизни во все периоды.

Так, эстрогены у обоих полов являются основными регуляторами костного метаболизма, обеспечивая прочность костной ткани и защиту от остеопении/остеопороза. Кроме того, эстрогены у обоих полов являются активными гормонами, отвечающими

за познание, память, когнитивность и другие функции центральной нервной системы. У мужчин подавляющее большинство эстрогенов образуется из тестостерона за счет ароматизации, и без этого биохимического процесса тестостерон не оказывает полноценные физиологические эффекты в организме мужчины. Эстрогены у мужчин моделируют либидо и поведение,

за которые тоже отвечает тестостерон. Часто можно слышать фразу, что тестостерон — король гормонов и гормон королей! Это так, но у каждого короля должна быть преданная свита, которая поддержит в трудную минуту, обеспечит безопасность короля и не даст королю сделать нечто неподобающее. Так вот именно эстрогены являются такой своеобразной свитой для короля-тестостерона. Кроме того, как и у женщин, эстрогены у мужчин отвечают за процессы гидратации и поддержание тургора кожи, регулируют образование кожного коллагена (эластичность кожи), рост волос, процессы сперматогенеза и т. д. [1, 2].

Известно, что с возрастом уровень половых гормонов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона) снижается, проявляясь в конечном итоге состоянием менопаузы у женщин и возрастного дефицита тестостерона (андропаузы) у мужчин (рис. 1). Примерно с 30 лет и далее до конца жизни ежегодно мужчина в среднем теряет около 1,5–2,0% свободного наиболее активного тестостерона. Считается, что мужчины, обладающие изначально более высоким уровнем тестостерона в молодости, имеют больше шансов как можно дольше не испытать проявлений возрастного андрогенного дефицита (ВАД) (рис. 2). Таким образом, в отличие от женщин, у подавляющего большинства мужчин менопауза возникает в довольно узком временном



**Рис. 2. Индивидуальные сроки наступления возрастного дефицита тестостерона (возрастного гипогонадизма) у мужчин (Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.)**

Формы и метаболиты витамина D в организме человека		
1	D <sub>2</sub> (эргокальциферол)	Поступает в организм с продуктами растительного происхождения
2	D <sub>3</sub> (холекальциферол)	Образуется в коже под влиянием УФ-В излучения из 7-дегидрохолестерола или поступает в организм с продуктами животного происхождения
3	25(OH)D <sub>3</sub> (25-гидрокси-холекальциферол), кальцидол	Печеночный метаболит витамина D <sub>3</sub> , основной показатель обеспеченности организма витамином D
4	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (25-дигидрокси-холекальциферол), кальцитриол	Почечный метаболит витамина D <sub>3</sub> , обеспечивающий основные биологические эффекты витамина D (собственно D-гормон)

интервале (45–55 лет), у мужчин такого временного ограничения с физиологической точки зрения нет, поэтому мы говорим об индивидуальных для каждого мужчины потенциальных сроках наступления ВАД [3–5].

Снижение уровня половых гормонов является одним из ключевых моментов запуска и развития процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Современные врачи знают, что диагностировать дефицит половых гормонов нужно как можно раньше, не дожидаясь основных проявлений менопаузы или андропаузы. Так, первыми признаками дефицита эстрогенов и прогестерона у женщин являются истончение и сухость кожи и слизистых, появление морщин, ухудшение роста и качества волос и ногтей, «приливы», набор веса, раздражительность, эпизоды депрессивного настроения, появление общей слабости и апатии, болевой синдром. Первыми признаками дефицита андрогенов и у мужчин, и у женщин являются снижение полового влечения, ухудшение половой функции, мышечная слабость, нарушения мочеиспускания.

Заместительная терапия половыми гормонами сегодня хорошо изучена. Обычно терапию симптомов менопаузы у женщин начинают с комбинированных (эстрогены в сочетании с прогестероном) препаратов заместительной терапии. Очень важно подобрать правильный препарат и его дозу. Имеет значение не только количество эстрогенов, но и количество и форма препарата прогестерона, который должен быть максимально метаболически нейтральным и не оказывать иных, кроме прогестагенных, эффектов [5]. На сегодняшний день наиболее безопасной формой препаратов менопаузальной гормональной терапии являются комбинированные препараты, содержащие 17-β-эстрадиол (биоидентичный натуральному эстрадиолу) и дидроге-

стерон (наиболее метаболически нейтральный гестаген).

Для коррекции андрогенного дефицита используются препараты тестостерона. Сегодня во всем мире лицензировано большое количество лекарственных форм тестостерона для внутримышечного, субдермального (подкожного), трансдермального (накожного), перорального и буккального применения, которые являются одинаково безопасными и эффективными (уровень Ib, степень A) [4].

Правильно подобранная заместительная терапия половыми гормонами должна быть частью общей стратегии поддержания здоровья мужчин с ВАД и женщин в пери- и постменопаузе, включающей также рекомендации относительно образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения, когнитивной тренировки и безопасных уровней потребления алкоголя [4, 5].

#### **Витамин D: фундамент антивозрастной метаболической терапии**

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани [6]. В последнее время произошло обогащение существующих представлений, и сегодня известно, что витамин D является по сути стероидным гормоном, обладающим целым рядом важных эффектов на различные органы и ткани, которые крайне необходимы для обеспечения широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека.

В последние десятилетия было подтверждено участие витамина D и ассоциированных с ним механизмов в профилактике развития раковых трансформаций в различных органах, аутоиммунных состояний и инфекционных заболеваний [7, 8]. Накоплен

значительный материал о взаимосвязи дефицита витамина D с ожирением, инсулинорезистентностью, неблагоприятным влиянием на толерантность к глюкозе и развитием сахарного диабета [9, 10].

По сути, достаточный уровень витамина D необходим человеку на протяжении всей жизни: от периода новорожденности до самой глубокой старости, поскольку он регулирует активность крайне важных генов (свыше 1000 генов, локализованных в разных хромосомах, что составляет около 3% всего генома человека), нарушение функции которых закономерно сопровождается низкой продолжительностью и качеством жизни и ускоренным старением человека [11].

Витамин D синтезируется в организме человека самостоятельно из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина, 7-DHT) под действием ультрафиолетовых В-лучей (УФ-В) солнечного света или поступает в организм с некоторыми продуктами питания, такими как рыбий жир, масло, яйца, молоко. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)<sub>2</sub>D] в организме должны пройти два процесса гидроксирования. Таким образом, под термином «витамин D» мы понимаем целую группу биологически активных веществ, куда входят инертный витамин D, получаемый из пищи и синтезированный в коже, промежуточная (транспортная или депо) форма и активный метаболит витамина D (табл. 1).

По данным разных исследований, от 50% до 75% населения Земли страдает от недостатка витамина D разной степени выраженности [12]. Более того, с возрастом происходит снижение уровня витамина D даже у людей, проживающих в регионах с достаточным

уровнем инсоляции. Поэтому проблема дефицита витамина D в организме человека носит глобальный характер и привлекает к себе внимание огромного количества специалистов различных направлений.

В группе риска по развитию дефицита витамина D находятся грудные младенцы, пожилые люди, люди с ограниченным пребыванием на солнце (менее двух часов в день), темнокожие, люди с ожирением, с заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров, а также население стран, расположенных севернее 35-й параллели в северном полушарии (т. е. вся территория России) [13, 14].

Как показали исследования последних лет, для сохранения здоровья необходимо поддерживать в крови уровень витамина D (в виде транспортной 25(OH)D3 формы) не менее 40 нг/мл. Только достижение такой концентрации 25(OH)D3 позволяет в несколько раз снизить риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, сахарный диабет (СД) 2-го типа, различные виды онкологических и аутоиммунных заболеваний, и увеличить продолжительность жизни по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D3 в крови составляет 25 нг/мл и ниже [15, 16].

Для лечения недостаточности и дефицита витамина D традиционно используются препараты холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>). Схема подбора дозы препарата витамина D<sub>3</sub> в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D3 приведена на рис. 3. Следует отметить, что применение препаратов витамина D<sub>3</sub> является абсолютно безопасным, так как данная форма витамина D является неактивной и под-



**Рис. 3. Расчет ежедневной дозы витамина D для обеспечения его достаточного сывороточного уровня для взрослого человека средним весом 68 кг**

вергается дальнейшему метаболизму в организме до гормона D в зависимости от индивидуальной потребности.

**Омега-3: почему у эскимосов нет инфарктов?**

В 1956 году профессор Хью Синклер, заинтересовавшийся, почему у гренландских эскимосов практически не бывает сердечно-сосудистых заболеваний, доложил в Оксфорде данные проведенных им исследований и наблюдений, свидетельствующих о том, что причиной столь удивительного парадокса является рацион эскимосов, который состоял исключительно из рыбы и тюленьего жира — натуральных источников омега-3 ПНЖК. Работы Х. Синклера не получили должного признания в свое время,

однако проведенные в дальнейшем исследования подтвердили существование «эскимосской легенды» и выявили причину, обуславливающую ее существование.

Действительно, у гренландских эскимосов статистика фиксировала небывало низкую заболеваемость инфарктом миокарда — 2:100 000 населения (для сравнения, в Калифорнии на сегодняшний день этот показатель составляет 280:100 000!), очень редкие случаи возникновения бронхиальной астмы и практически полное отсутствие заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа! Проведенный мультифакторный анализ полученных за четверть века данных показал, что причина парадокса заключается в высоком содержании в пищевом рационе омега-3

Основные эффекты тиоктовой кислоты (АЛК)	
<b>Известные эффекты тиоктовой кислоты</b>	<b>Область терапевтического применения</b>
Улучшение углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсулинорезистентность</li> <li>• Сахарный диабет 2-го типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации</li> </ul>
Липотропное и антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение)</li> <li>• Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)</li> </ul>
Антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемолитические анемии</li> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Хронический стресс</li> <li>• Избыточный радиационный фон</li> <li>• Тяжелые инфекции</li> <li>• Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.)</li> <li>• Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)</li> </ul>

полиненасыщенных жирных кислот, а именно эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) [17, 18].

Так началась эра накопления данных о незаменимых омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) как основе рациональной терапии, направленной прежде всего на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, а в целом — на профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний.

На сегодняшний день существует необходимая доказательная база, достаточная для утверждения, что каждый человек, проживающий в регионе с обедненным содержанием омега-3 ПНЖК в рационе (вся территория России), должен дополнительно к пище принимать препараты, содержащие ЭПК и ДГК для профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, неинфекционных хронических заболеваний, увеличения продолжительности и качества жизни в целом [19].

Актуальной дозой для взрослого россиянина является дополнительный к пище постоянный ежедневный прием от 2000 мг омега-3 ПНЖК в расчете на сумму ЭПК и ДГК. Диапазон оптимальных доз для достижения терапевтических целей находится от 3 до 4 г/сут. Максимальной терапевтической дозой является 8 г/сут.

Как можно охарактеризовать показания к назначению препаратов омега-3 ПНЖК? По сути, показанием необходимо считать весь жизненный цикл человека. Действительно, все незаменимые компоненты мы должны получать либо с пищей, либо в виде лекарственных препаратов. Другой альтернативы нет.

Являясь субстратом для производства цитокинов, некоторых гормонов, омега-3 ПНЖК служат сигнальными регуляторными молекулами, участвующими в построении миелиновых оболочек, клеточных мембран, обеспечении их функциональности, регуляции их проницаемости, текучести, эластичности, являясь активаторами нормального деления стволовых клеток, активаторами синтеза регуляторных белков, отвечают за когнитивные функции и еще десятки разнообразных других.

Показанием для назначения омега-3 ПНЖК являются [19]:

- все сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушения ритма, артериальную

гипертонию, нарушения ритма сердца, профилактику внезапной коронарной смерти;

- сахарный диабет 1-го и 2-го типа;
- невропатия любого генеза, болезнь Альцгеймера, деменция, рассеянный склероз;
- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, склеродермия, ювенильный артрит);
- бронхиальная астма;
- артрозы, артриты, остеопороз;
- алопеция, атопические дерматиты, псориаз и др.

Учитывая, что ЭПК и ДГК относятся к незаменимым жирным кислотам и период полувыведения составляет около 8 часов, мы рекомендуем ежедневный прием суточной дозы в течение дня.

Важными критериями выбора конкретного препарата для назначения и приема являются, кроме стоимости лечения, количество ЭПК и ДПК в капсуле, концентрация этих кислот в капсуле. Согласно нашим наблюдениям и теоретическим обоснованиям целесообразно использовать препараты, концентрация ЭПК + ДГК в которых составляет не менее 50%.

### **Альфа-липовая (тиоктовая) кислота: защита**

#### **от окислительного стресса**

Окислительный стресс — это несостоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней или молекулярного кислорода или его активных форм (АФК) — свободных радикалов. Свободные радикалы — нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма. Свободные радикалы образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (плохая экология, курение, хроническая интоксикация, УФ-облучение). Кроме того, выработка свободных радикалов может увеличиваться при сахарном диабете и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертонии, возрастном снижении половых гормонов как у мужчин, так и у женщин. Также выработка свободных радикалов является неотъемлемой составляющей частью процесса старения [20, 21].

Альфа-липовая кислота (АЛК) и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота — являются одними из самых эффективных эндогенных антиоксидантов [22]. АЛК была впервые выделена в 1951 году L.J.Reed и его сотрудниками из бычьей печени и изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины — незаменимые вещества, поступающие с пищей, N — «невро»). Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме, что не позволяет отнести ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам. Тем не менее, стоит отметить крайне низкое ее содержание в продуктах питания, в то время как в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает около 300 мг в сутки [23].

К сожалению, ее терапевтическая ценность недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах АЛК (табл. 2), истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невропатии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно расширены [24]. Кроме того, АЛК является не только универсальным антиоксидантом, но и повышает эффективность любой другой терапии.

Альфа-липовая кислота — уникальный полноценный компонент «Квартета здоровья», крайне необходимый при наличии проявлений окислительного стресса. В отсутствии выраженных проявлений окислительного стресса альфа-липовая кислота также необходима каждому человеку, начиная с 35–40-летнего возраста, поскольку примерно с этого возраста естественная антиоксидантная защита организма начинает ослабевать. Средняя суточная терапевтическая доза АЛК, на наш взгляд, должна составлять 300–600 мг. В терапевтической практике традиционно используются таблетированные препараты АЛК, капсулы с АЛК и в/в инъекции.

Необходимость применения «Квартета здоровья» в качестве основы профилактической и антивозрастной терапии не вызывает сомнений, и основная его задача — не только профилактика

и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, но и увеличение продолжительности и качества жизни. ■

#### Литература

1. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2014; 4: 8–12.
2. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2015; 1: 23–30.
3. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y., Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // Aging Male. 2015. Vol. 18, № 1. P. 5–15.
4. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
5. De Villiers T. J., de Gass M. L. S., Haines C. J., Hall J. E., Lobo R. A., Pierroz D. D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // Climacteric. 2013. № 16. P. 203–204.
6. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
7. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // Int J Cancer. 2011; 128 (6): 1414–1424.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 26–34.
9. Forouhi N. G., Ye Z. 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.
10. Ju S. Y., Jeong H. S., Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (3): 1053–1063.
11. Jurutka P. W., Whitfield G. K., Hsieh J. C., Thompson P. D., Haussler C. A., Haussler M. R. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression // Rev Endocr Metab Disord. 2001; 2 (2): 203–216.
12. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-the professor, Endocrine society. 2014; p. 37–39.
13. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (7): 1911–1930.
14. Chen T. C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K. S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M. F. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D // Arch Biochem Biophys. 2007; 460 (2): 213–217.
15. Pludowski P., Holick M. F., Pilz S., Wagner C. L., Hollis B. W., Grant W. B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D. J., Kienreich K., Soti M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence // Autoimmun Rev. 2013; 12 (10): 976–989.
16. The Vitamin D Society. URL. <http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>.
17. Djousse L., Pankow J. S., Eckfeldt J. H. et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study // Am. J. Clin. Nutr. 2001; 74: 612–619.
18. Lee K. W., Lip G. Y. H. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease // Q. J. Med. 2003; 96: 465–480.
19. Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012; 5 (6): 808–818.
20. Rattan S. I. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals // Free Radic Res. 2006. Vol. 40, № 12. P. 1230–1238.
21. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T. A. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // Mediators Inflamm. 2010. Vol. 2010. P. 453892.
22. Maitra I., Serbinova E., Trischler H. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats // Free Rad Biol Med. 1995. Vol. 18, № 4. P. 823–829.
23. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid. Lipoic acid in health and disease/Ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. N. Y., 1997. P. 337–359.
24. Ворслов Л. О., Калинин С. Ю., Гаджиева И. В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия — легко диагностировать, трудно лечить. Эффективная фармакотерапия // Урология и нефрология. 2013. № 1. С. 32–37.