



# Плейотропные эффекты D гормона

Галкина Ольга Владимировна

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

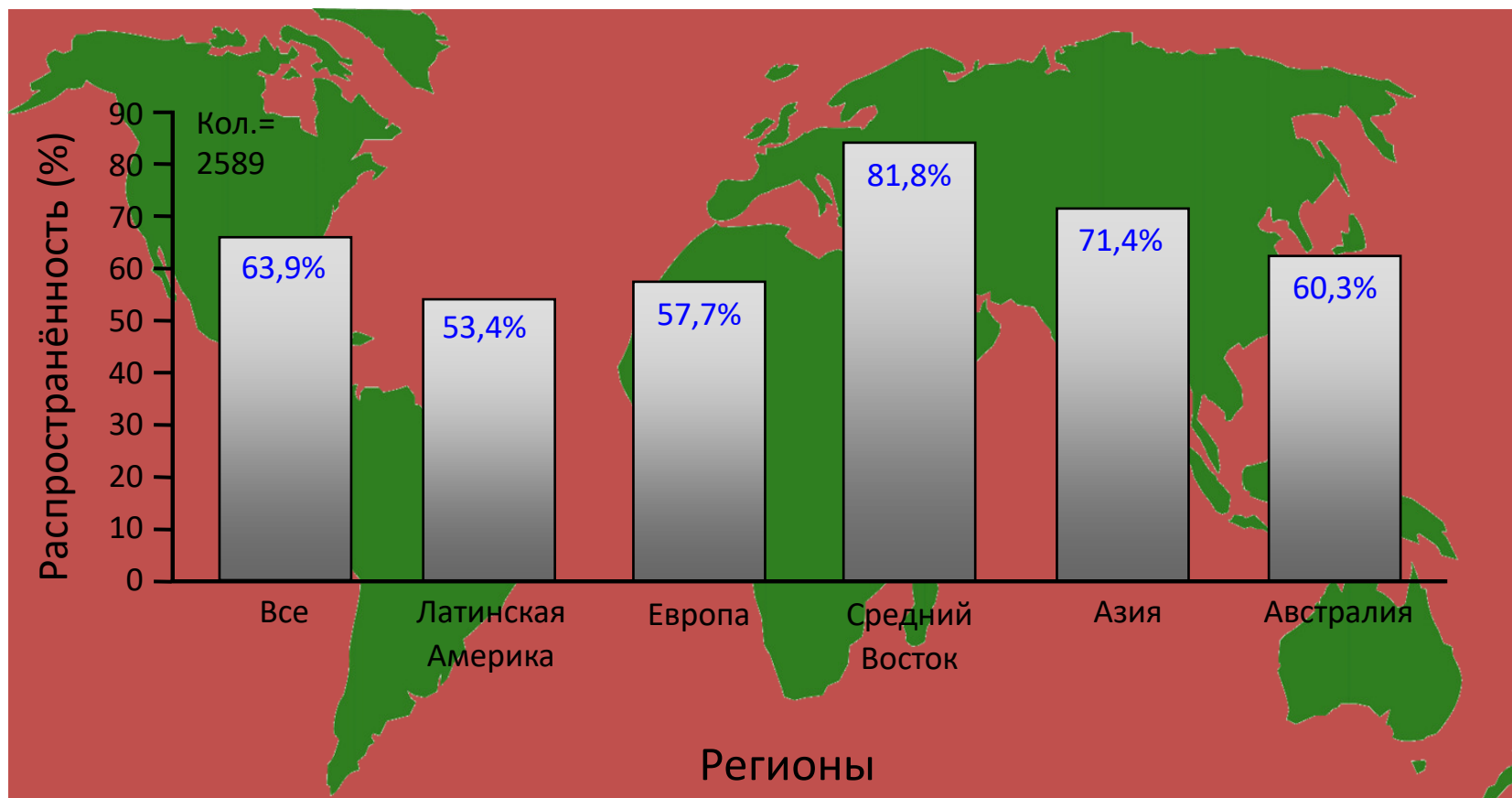
Распространенность недостаточности витамина D в общей популяции колеблется от 20 до 50%.

К общим факторам риска относят:

- недостаточное ультрафиолетовое облучение, связанное с сезоном года
- пожилой возраст
- женский пол
- недостаточное питание
- сахарный диабет

# Неадекватность уровней витамина D в различных географических регионах

Процент женщин с остеопорозом с уровнями витамина D < 30 нг/мл



# История открытия

- Витамин D был открыт английским биохимиком Нобелевским лауреатом 1929 года Гоулендом Хопкинсоном в 1922 году. До этого этот витамин существовал как некий фактор, способствующий лечению такого тяжелого заболевания, как рахит.
- Химическая структура витамина D была открыта в 1930 году Нобелевским лауреатом 1928 года профессором Виндаусом в немецком городе Геттингене.
- Витамин D является стероидным прогормоном, но до сих пор классифицируется как витамин



Frederick Gowland Hopkins  
1861-1947



Adolf Otto Reinhold Windaus  
1876-1959

# Химическая структура

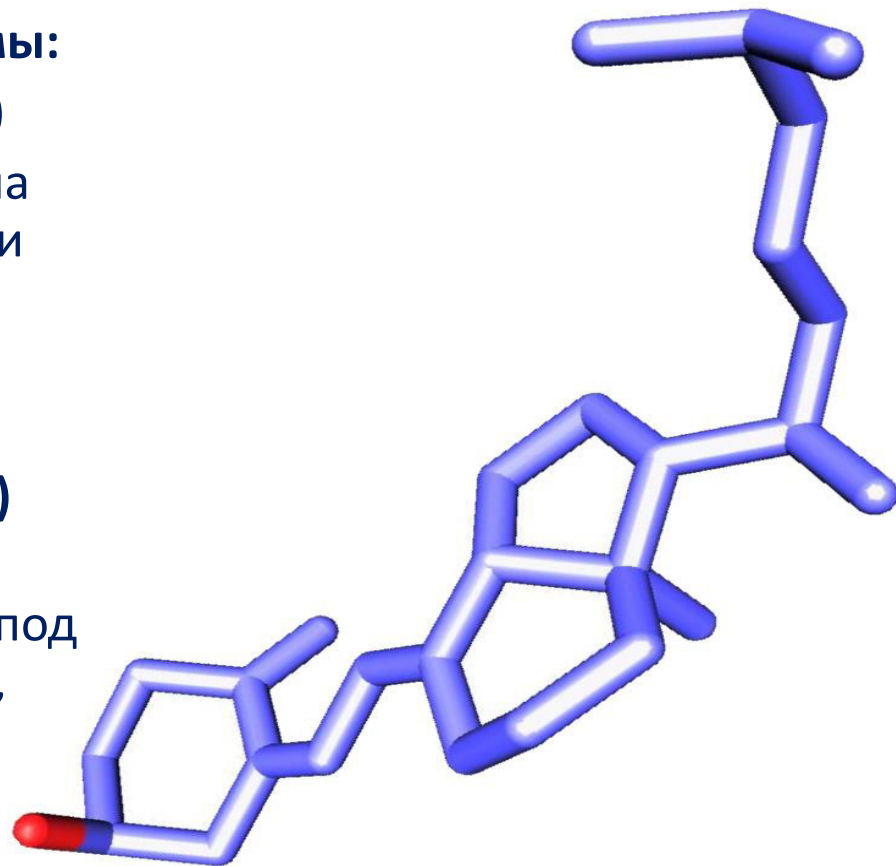
- Витамин D имеет две основные формы:

- Витамин D<sub>2</sub> : Эргокальциферол (20%)

- Синтезируется из Эргостерола беспозвоночными, грибами и растениями под действием солнечного света

- Витамин D<sub>3</sub> : Холекальциферол (80%)

- Синтезируется из 7-Дегидрохолестерола в коже под действием солнечного света, присутствует в рыбьем жире

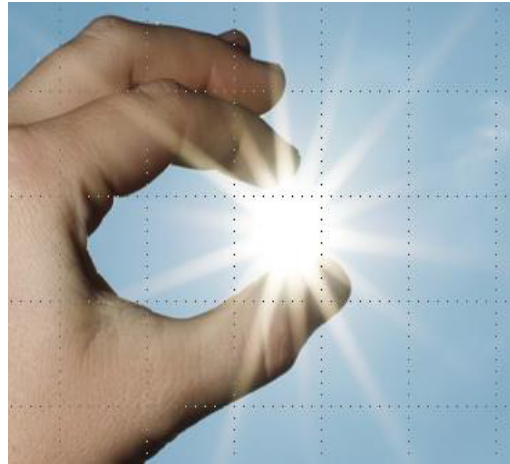


# Источники витамина D

## Солнечный свет

Синтез витамина D в коже в результате воздействия ультрафиолетовых лучей спектра B

Витамин D3



80-90%

## Питание, в т.ч. рыбий жир

Витамины D3 и D2

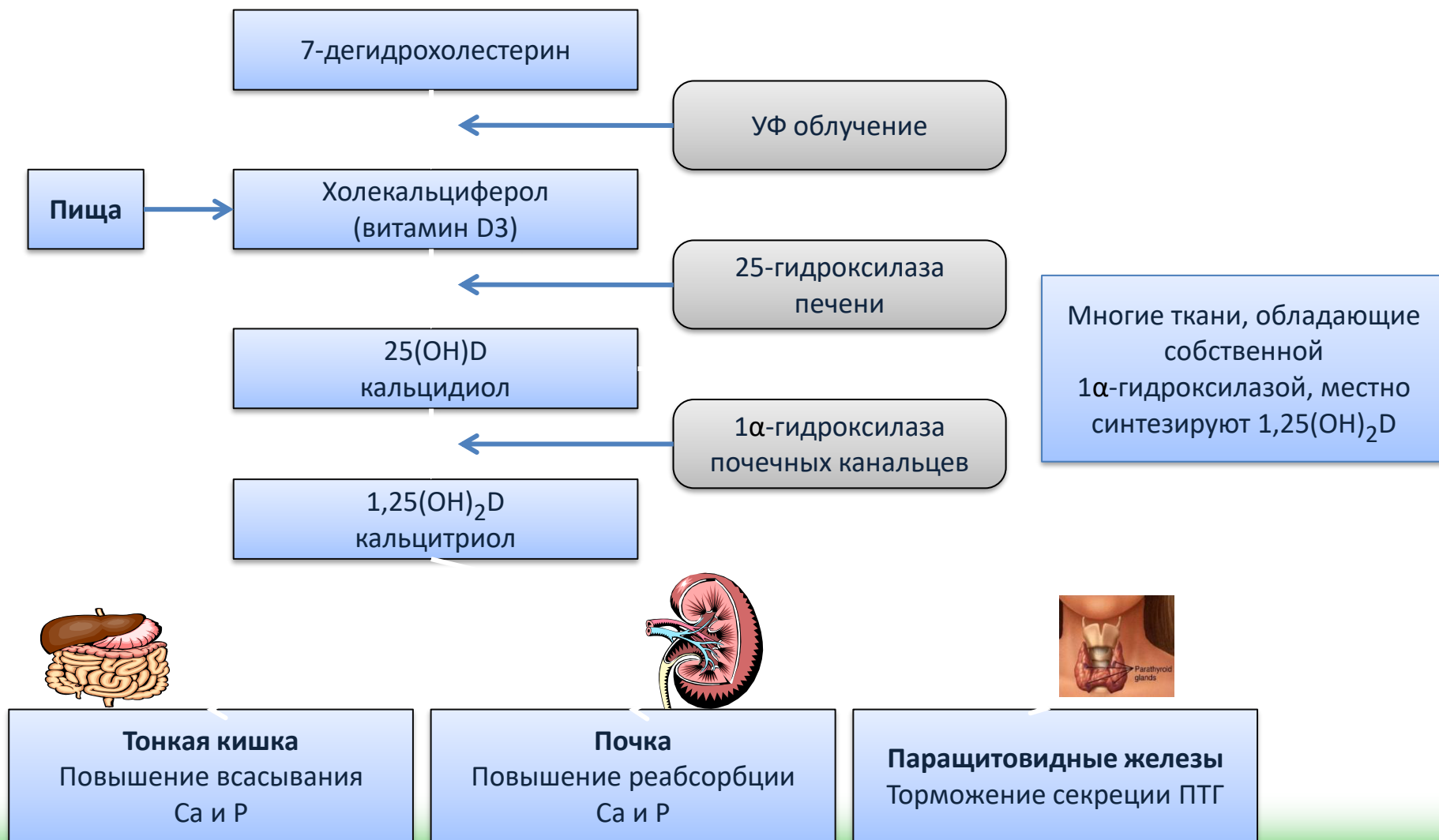
Пища, обогащённая D<sub>2</sub>



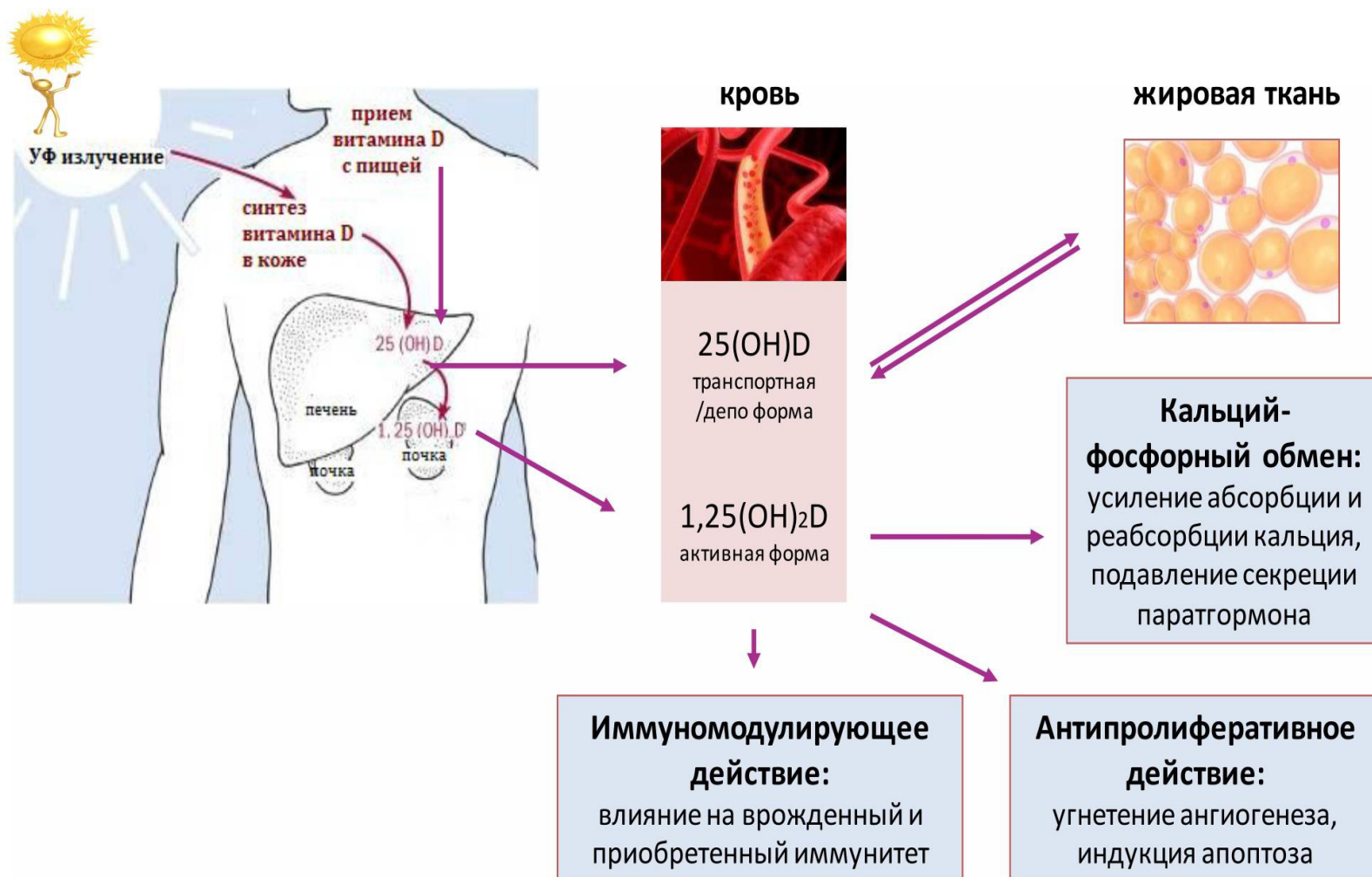
10-20%

80% витамина D, используемого в организме, синтезируется фотохимически

# Образование и основные эффекты витамина D

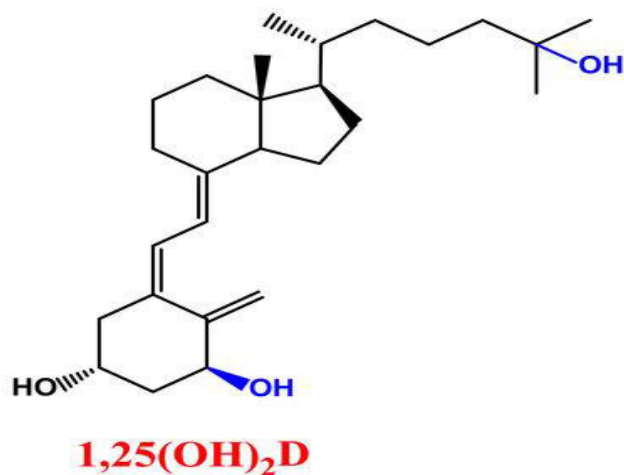
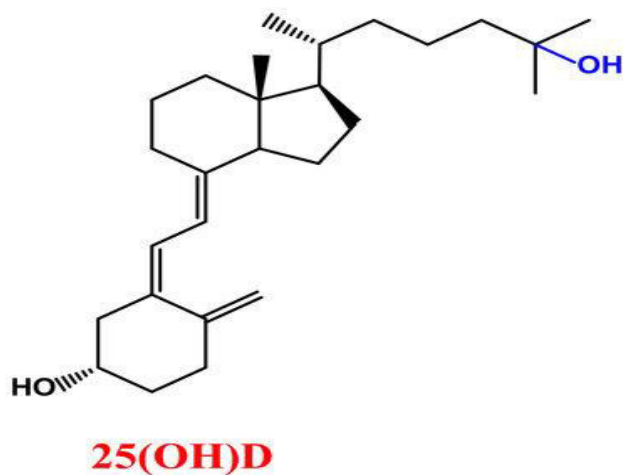
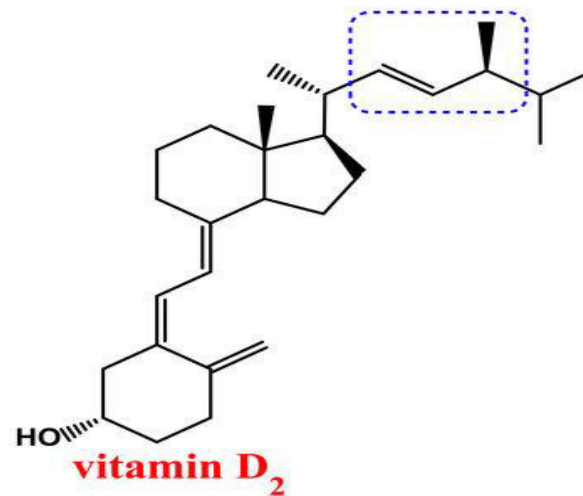
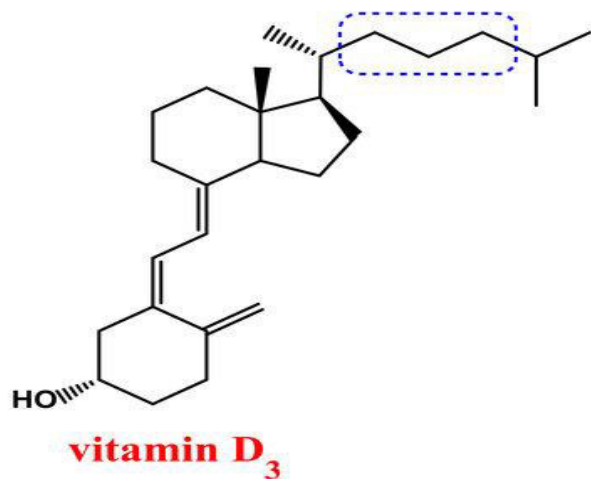


# Метаболизм витамина D в организме и основные его функции



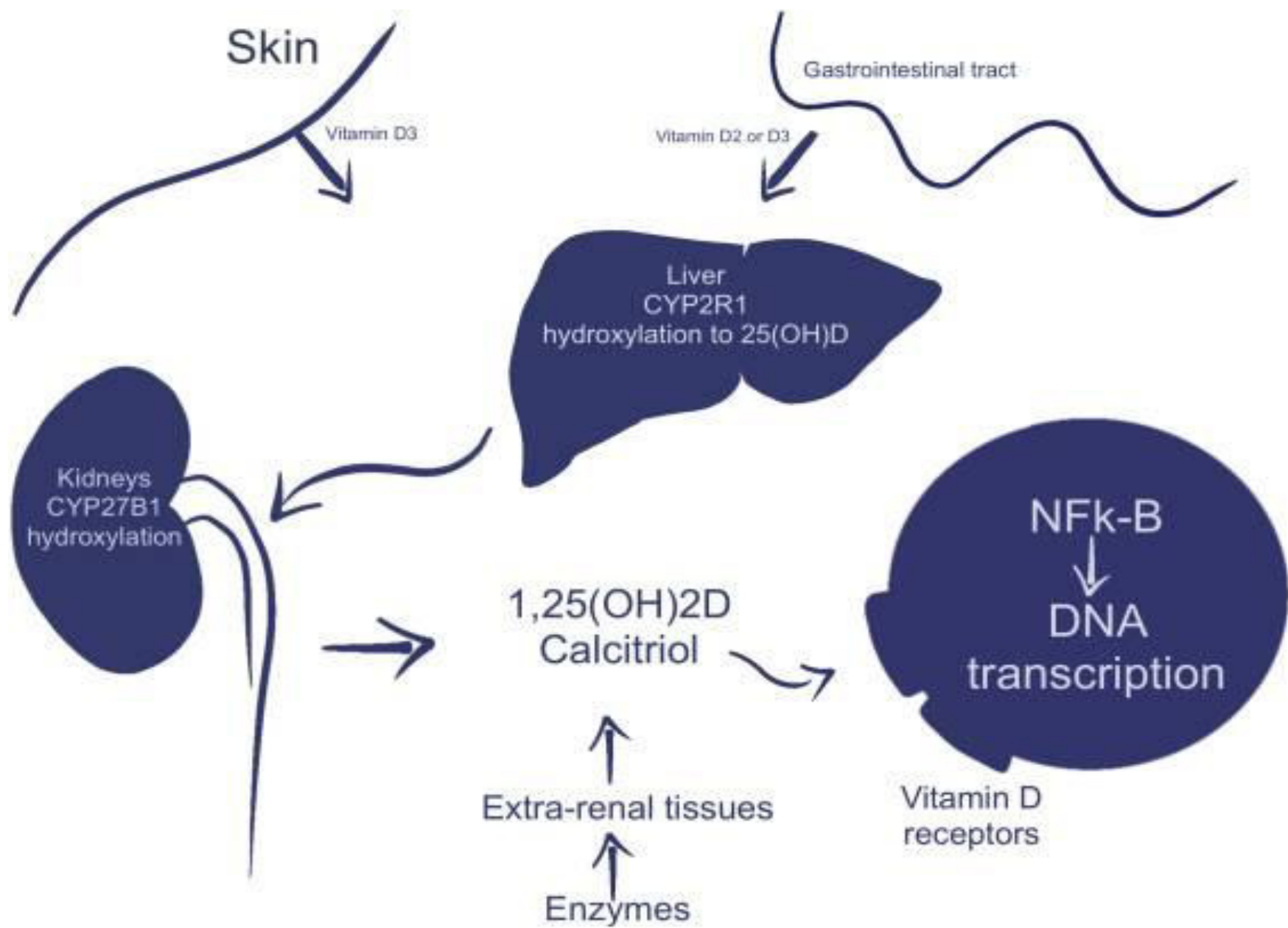


## Химическая структура D2 и D3



## Функции витамина D

- Основной функцией витамина D является поддержание гомеостаза кальция и фосфора, что обеспечивает нормальное функционирование клеток и структурную целостность костной системы.
- Витамин D до сих пор классифицируется как витамин, хотя является стероидным прогормоном. Недавно было обнаружено, что Витамин D регулирует транскрипцию по меньшей мере 600 генов. Рецепторы Витамина D имеются в ядре у большого числа различных клеток, и биологическое воздействие данного гормона значительно шире, нежели только метаболизм минеральных веществ.



# Причины дефицита витамина D:

- Недостаток УФО: Сниженный эпидермальный синтез

- Недостаточное пребывание на солнце, широта, климат, зима,
- цвет кожи, образ жизни Indoor, защитные лосьоны



- Нарушения метаболизма и болезни:

- Нарушения абсорбции (Сниженная доступность):

- Ожирение, заболевания печени, почек, ЖКТ
- Болезнь Крона, кистозный фиброз, целиакия и т.д.,

- Лекарственная терапия, например:

Противоэпилептические препараты, глюкокортикоиды, Rifamin  
прием противовирусных препаратов, противосудорожных препаратов

# Причины дефицита/недостаточности витамина D

Повышенный катаболизм/потери (нефротический синдром, хроническая сердечная недостаточность, беременность и лактация)

Снижение синтеза 25(OH)D  
(печеночная недостаточность)

Снижение синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D  
(ХБП, рахит, онкогенная остеомалация, X-сцепленная гипофосфатемия, аутосомно-доминантная гипофосфатемия)

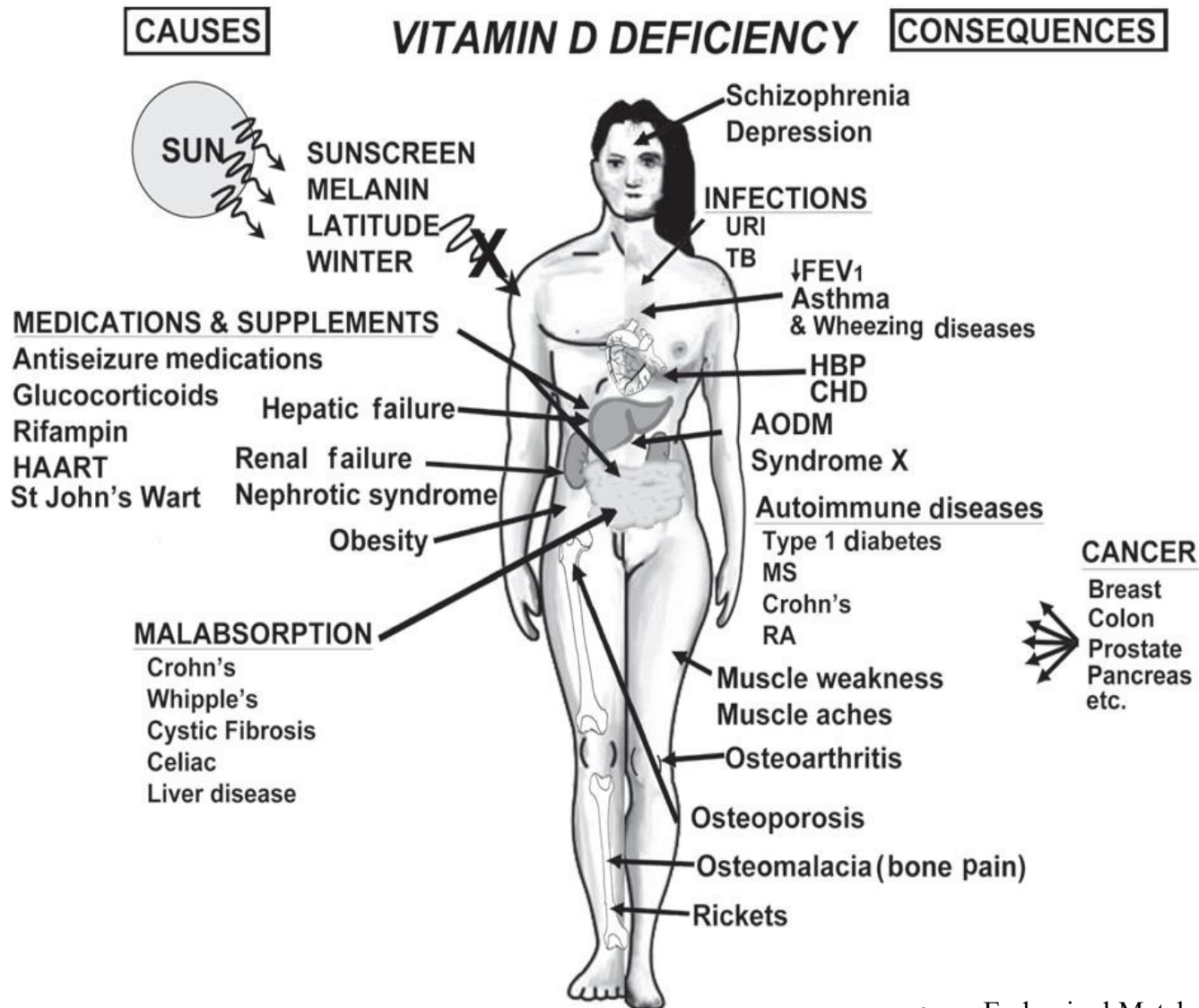


# Возможные последствия дефицита витамина D

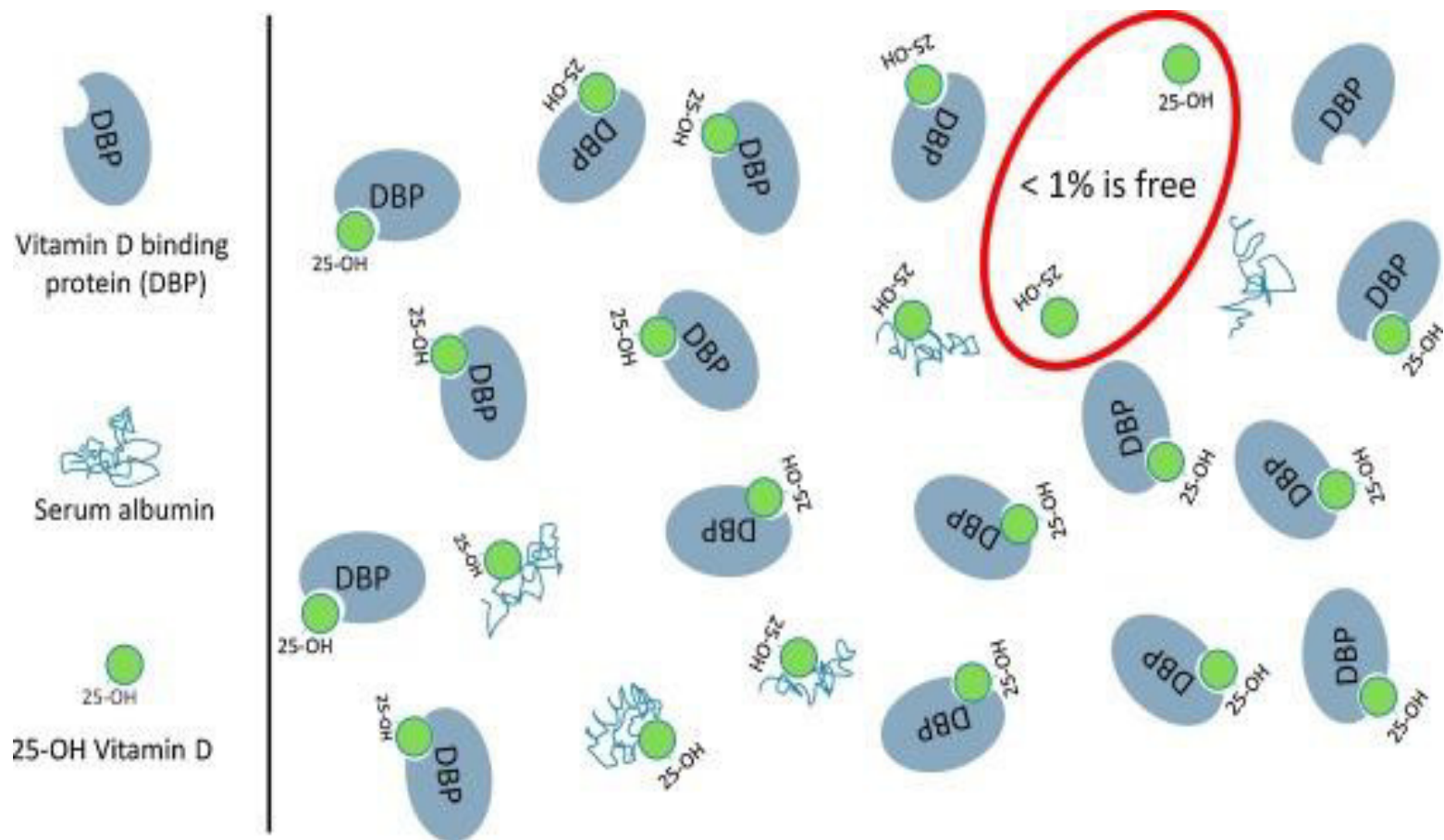
- Патология костной ткани, ревматоидный артрит
- Снижение иммунитета
- Повышенный риск возникновения злокачественных заболеваний (рак толстой кишки, молочной железы, простаты и яичников)
- Повышенный риск гипертензии, ИБС, инсульта
- Шизофрения, депрессия, рассеянный склероз
- Повышенный риск возникновения диабета 1 типа (резистентность к инсулину).
- Нарушения свертываемости крови
- Снижение фертильности, патология беременности и развития плода.
- Болезни МПС



# Схематическое изображение основных причин дефицита витамина D и возможных последствий для здоровья

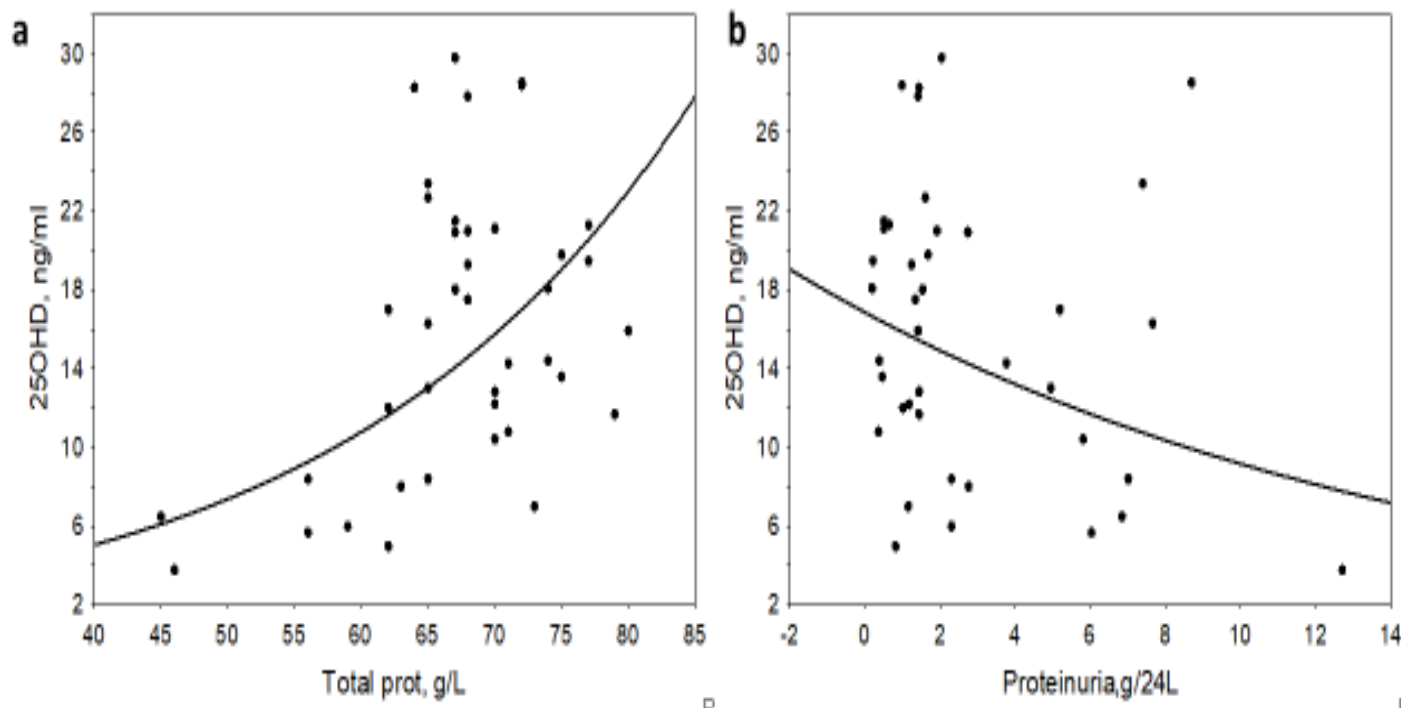


# Транспортные формы витамина D

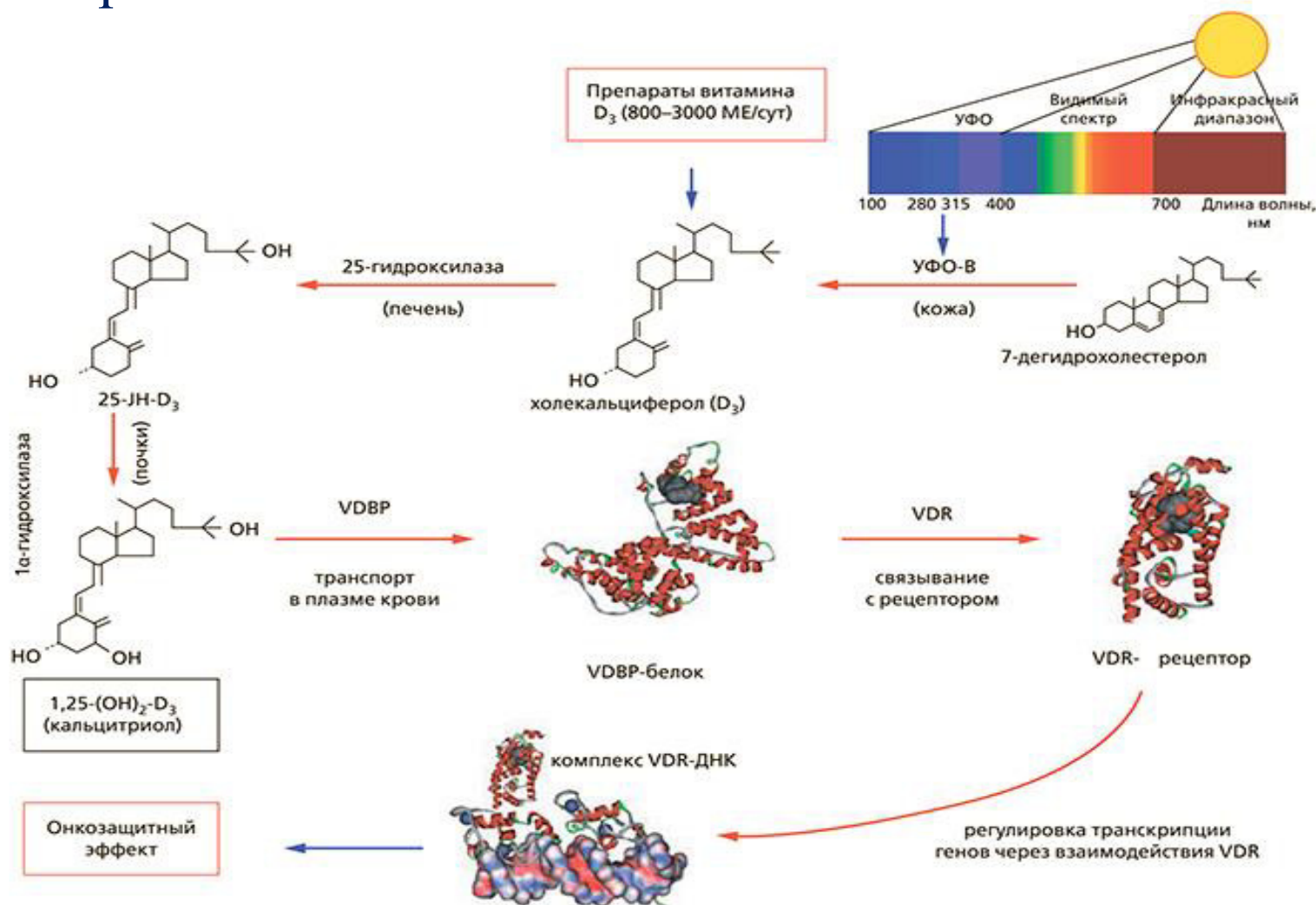


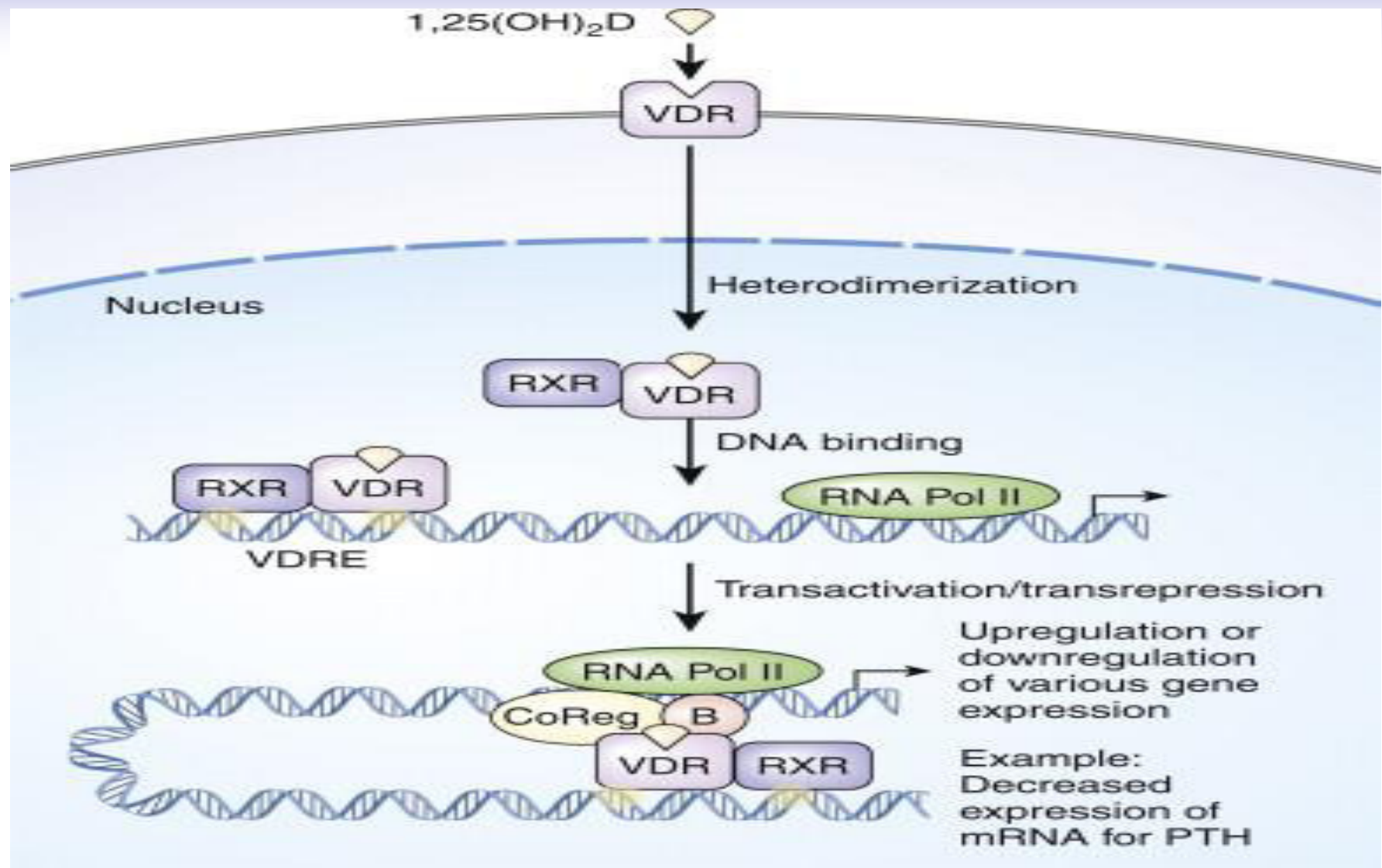


Корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25OHD) и общим белком сыворотки крови (a), протеинурией(b)



# Молекулярные механизмы действия витамина D и D-гормона





# Тканевая локализация рецепторов к витамину D (VDR)

Сердечная мышца

Околоушные, слюнные железы

Альвеолярные клетки легких

Яички, яичники, плацента, матка, эндометрий

Почки, мочеточники, предстательная железа

Тимус, костный мозг, В- и Т-лимфоциты

Пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник, ободочная кишка

Остеобласты, остециты, хондроциты,

Паращитовидные железы

Поперечно-полосатая мускулатура

Гладкомышечные клетки сосудов

Кожа, волосяные фолликулы

Кардиомиоциты

Молочные железы

Эндотелиоциты

Клетки паренхимы (печень)

Фибробласты, клетки стромы

# Влияние витамина D на костное ремоделирование и функциональное состояние мышечной системы

Регулирует абсорбцию кальция в ЖКТ

Снижает пролиферацию клеток паращитовидной железы

Снижает синтеза ПТГ

Снижает активность остеокластов

Увеличивает синтез костного матрикса

Повышает репаративную активность

Улучшает качество костной ткани

Увеличивает рост мышечной ткани

Улучшает структуру мышечной ткани

Увеличивает силу мышц

Улучшает нейромышечную координацию

# Эффект витамина Д на скелетные мышцы

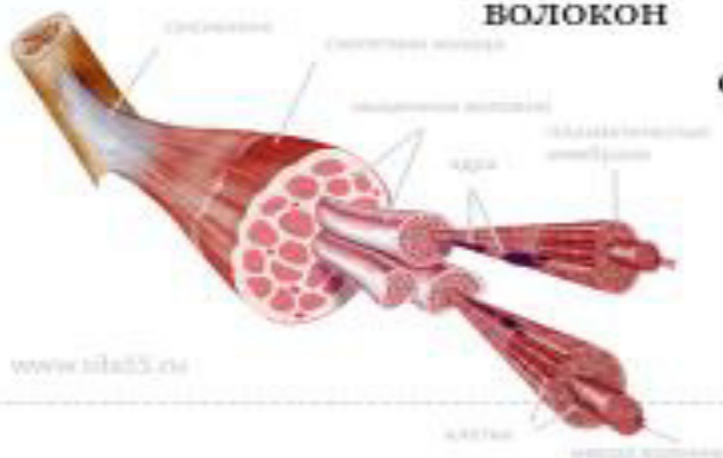


Митохондриальный метаболизм



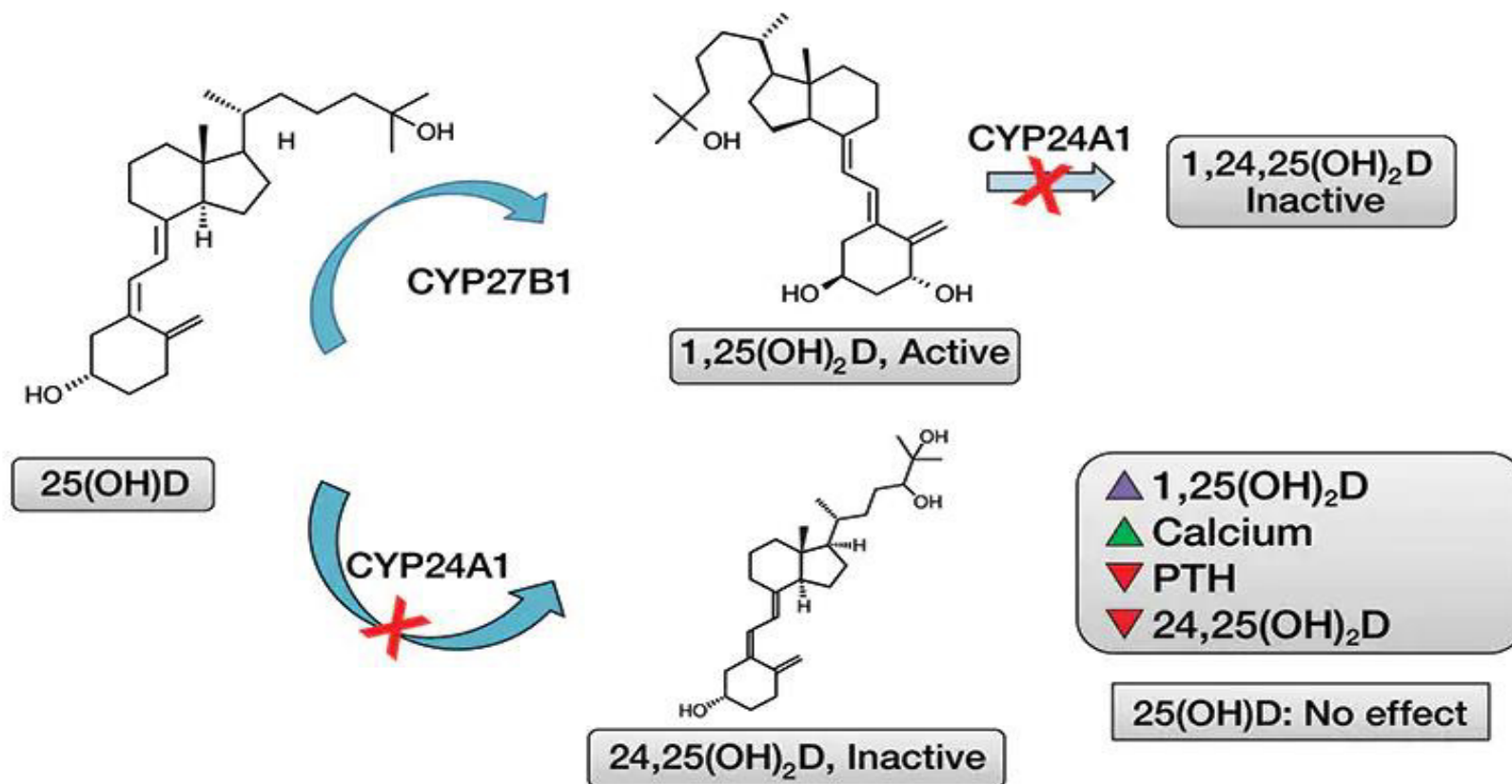
Повышение количества нервно-мышечных синапсов

Повышение числа быстрых мышечных волокон





# Потеря активности фермента CYP24A1





# ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

*Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов*

Москва, 2020

## *Рекомендация 5.*

Дефицит витамина D рекомендуется определять как концентрацию 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л),

Недостаточность –

от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л),

Адекватные уровни – как 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

Рекомендуемые

целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D  
30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)

Перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл × 2,496 = нмоль/л

Перерасчет дозы колекальциферола: 1 мкг = 40 МЕ

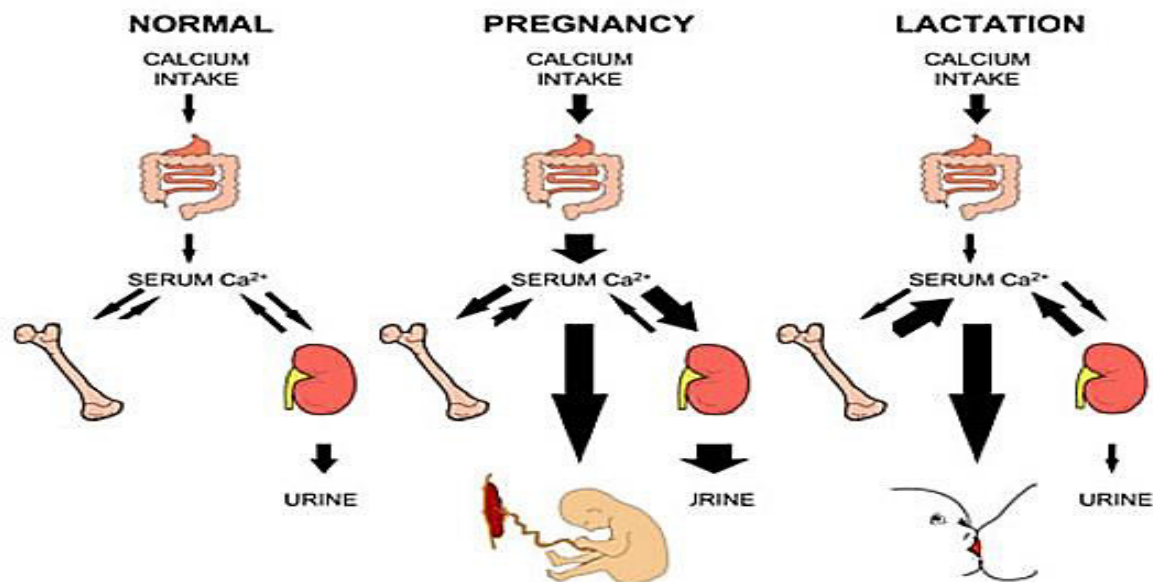
- Заболевания и состояния, при которых рекомендуется исследовать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови
- Заболевания, исходы которых могут улучшиться при лечении витамином D (остеомаляция, остеопороз)
- Клиническая симптоматика, подозрительная на остеомаляцию, с целью постановки диагноза
- Планируемое лечение остеопороза сильными антирезорбентами (золедроновая кислота, деносумаб), поскольку коррекция дефицита витамина D позволит избежать гипокальциемии
- Пожилые люди с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, частыми падениями, при наличии мышечной слабости
- Люди с темным цветом кожи, проживающие в регионах с низким уровнем инсоляции
- Гиперпаратиреоз

- Ожирение ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$  , у детей в сочетании с другими факторами риска или симптомами)
- Беременность или лактация при наличии других факторов (диабет, очень низкая инсоляция без добавок витамину D)
- Спортсмены при занятиях спортом в закрытых помещениях
- Хроническая болезнь почек
- Печеночная недостаточность
- Синдром мальабсорбции (в частности, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона, радиационном энтерите, после бариатрической хирургии)
- Прием противосудорожных, противогрибковых средств, глюкокортикоидов, холестирамина, при лечении ВИЧ-инфекции
- Грануломные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз)



Развивающийся плод накапливает около 30 г кальция, 80% накоплений приходится на III триместр беременности.

## Изменения в обмене кальция при беременности и лактации



# Основные осложнения беременности, связанные с дефицитом Витамина D

1. Пре-эклампсия
2. Заболевания матери (диабет, онкологические заболевания, миопатии и др.)
3. Преждевременные роды и малый вес плода.
4. Проблемы постнатального роста
5. Состояние иммунного статуса

# ДВД у беременных: преждевременные роды и малый вес плода.

- Беременные женщины с концентрацией ниже 15 нг / мл в сыворотке 25 (ОН) Д, в четыре раза больше имеют шансы иметь кесарева сечение, чем женщины с 25 (ОН) D концентрация у которых в сыворотке выше 15 нг / мл. Механизм не известен.

•(Merewood 2009)

- Отмечена обратно пропорциональная связь между уровнем витамина Д и преждевременными родами.

•(Dawodu 2011; Morley 2006).

- Витамин Д регулирует экспрессию ХГЧ в синцитиотрофобластах и стимулирует продукцию стероидных гормонов.

• (Barrera D, 2007; Barrera D, 2008)

Клинические рекомендации

# Дефицит витамина D у взрослых

МКБ 10: M83/ E55/ E55.9 Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP342** Российская ассоциация эндокринологов



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- **Руководители:**
- **Дедов И.И.** - профессор, академик РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
- **Мельниченко Г.А.** - академик РАН, проф. кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
-



# Клинические рекомендации

## Дефицит витамина D у взрослых

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диабетическая нефропатия    | Витамин D представляет собой мощный отрицательный эндокринный регулятор экспрессии ренина. Аналоги витамина D+ блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1типа демонстрируют нивелирование молекулярных и клинических маркеров диабетической нефропатии, снижение протеинурии, высокого артериального давления, воспаления и фиброза. Дефицит витамина D это новый фактор риска прогрессирования болезни почек                                                                           |
| Падения у пожилых пациентов | У пожилых людей с дефицитом витамина D (<20 нг/мл) добавки нативного витамина D снижают риск падений. Добавки витамина D вместе с кальцием в этом случае могут быть эффективны. Компенсация дефицита витамина D может нести дополнительную пользу в плане снижения риска падений у пожилых пациентов. Оправдано выделение пациентов с высоким риском падений и проведение дальнейших исследований для подбора оптимального режима дозирования витамина D в этой популяции пациентов |

# Клинические рекомендации

## Дефицит витамина D у взрослых

### Сердечно-сосудистые заболевания

Рецепторы и метаболизирующие ферменты витамина D экспрессируются в артериальных сосудах, сердце и практически всех клетках и тканях, имеющих отношение к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний. На животных моделях показаны антиатеросклеротическое действие, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда и др. Низкие уровни витамина D у человека связаны с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, и являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф в т.ч. инсультов.

# Клинические рекомендации

## Дефицит витамина D у взрослых

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Репродуктивное здоровье                    | <p>Роль витамина D в репродуктивной функции подтверждается экспрессией его рецептора в яичниках, эндометрии, плаценте, яичках, сперматозоидах и гипофизе. Дефицит витамина D связан с риском развития синдрома поликистозных яичников (СПЯ), снижением эффективности кломифена цитрата, снижением количественных и качественных характеристик спермы.</p> <p>Применение витамина D у мужчин связано с повышением уровней тестостерона крови.</p> |
| Беременность и ранний младенческий возраст | <p>Дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности: повышенный риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного диабета.</p>                                                                                                                                                                                                                                   |

# Клинические рекомендации

## Дефицит витамина D у взрослых

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Репродуктивное здоровье | Оптимальная конверсия витамина D в 1,25(OH) <sub>2</sub> D во время беременности достигается при уровне 25(OH)D более 40 нг/мл. У женщин, получающих витамин D, снижен риск дефицита витамина D (рахита) у ребенка.                                                                                                                                                                                                     |
| Деменция                | <p>Витамин D может представлять защиту пожилых пациентов против нейродегенеративных заболеваний. Рецепторы витамина D и 1α-гидроксилаза широко распространены во всех отделах головного мозга, влияя на когнитивные функции гиппокампа.</p> <p>Витамин D способствует фагоцитозу амилоидных бляшек, регуляции нейротрофинов, при низких уровнях витамина D риск снижения когнитивной функции и деменции повышается.</p> |



## Оценка статуса витамина D

Норма  $> 30$  нг/мл (75 нмоль/л).

Недостаток – от 20 до 30 нг/мл  
(от 50 до 75 нмоль/л)

Дефицит –  $< 20$  нг/мл  
(50 нмоль/л)

Возможная токсичность -  
 $> 100$  нг/мл

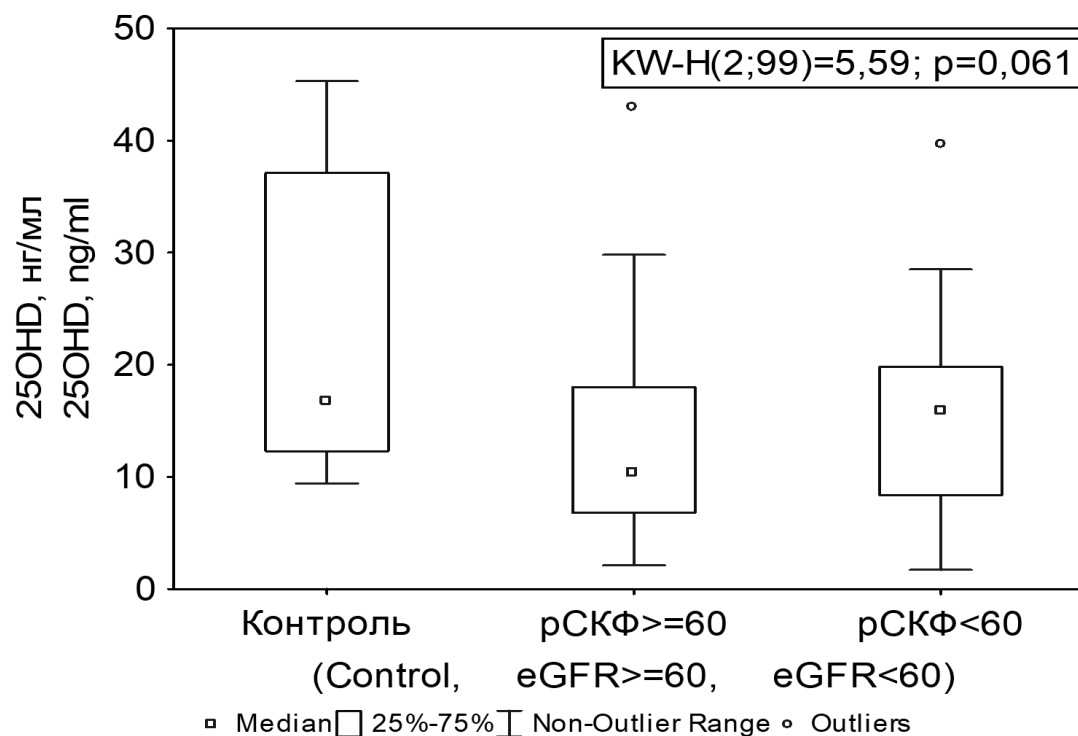
Пациенты с гипопаратиреозом, получающие физиологические дозы витамина D, могут иметь значительно повышенные концентрации 25(OH)D – порядка 1250 нг/мл

## Клинические рекомендации

### Хроническая болезнь почек (ХБП)

- У пациентов с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ мы рекомендуем корректировать недостаточность или дефицит 25-ОН витамина D в крови назначением колекальциферола или эргокальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина D (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*, парикальцитол\*\*), с целью снижения или контроля уровня иПТГ, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности.
- Для контроля эффективности назначаемых доз активных метаболитов витамина D и их аналогов необходимо использовать концентрацию общего и/или ионизированного кальция, паратгормона в крови.

# Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови в контрольной группе и у пациентов с поражением почек при $\text{pСКФ} \geq 60$ и $<60$ мл/мин/1,73м<sup>2</sup>





# Нефропротективный эффект витамина D

Торможение пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов

Снижение активности ренин –ангиотензиновой системы

Предотвращение гипертрофии клубочков

Снижение протеинурии

Снижение продукции фиброгенных цитокинов

Блокада эпителиально-мезенхиальной трансформации

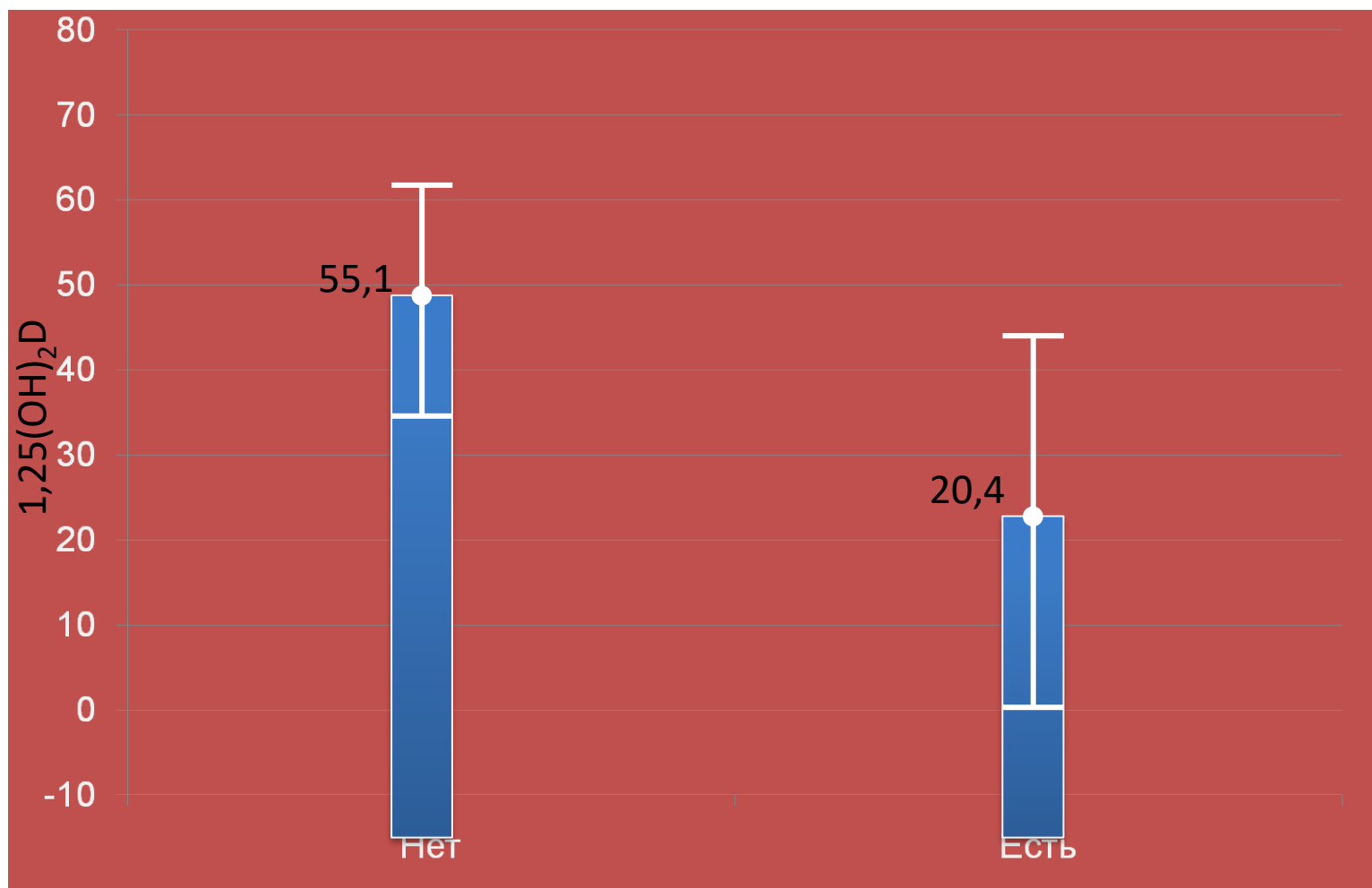
Активация миофибробластов

*Результат:*

Торможение прогрессирования гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза

Замедление прогрессирования ХБП

# Уровень кальцитриола в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца



Кальциноз клапанов

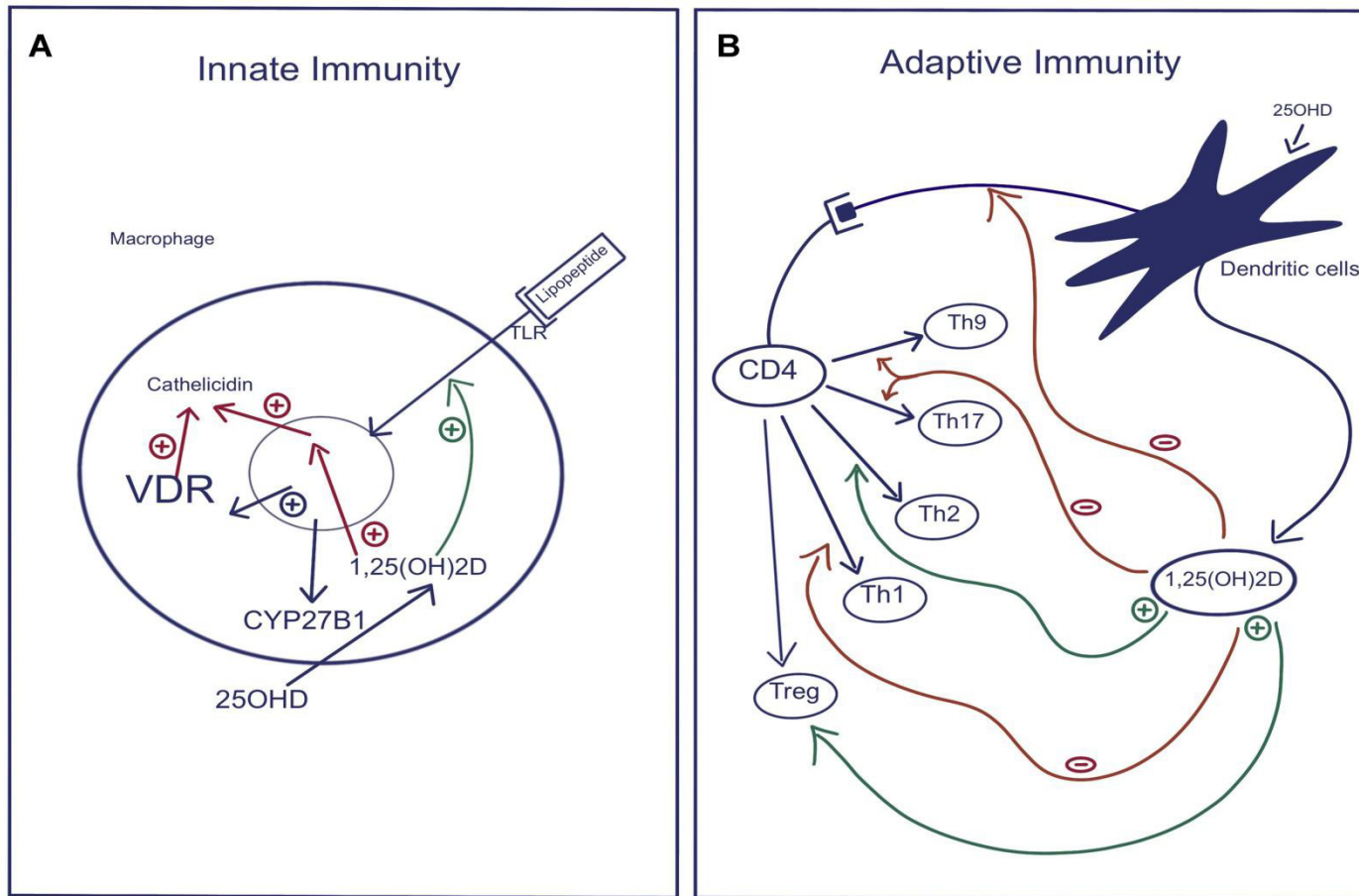
# Механизмы, лежащие в основе кардиопротективных эффектов витамина D

1. Антагонизм к PАС
2. Антипролиферативный
3. Улучшение сократительной способности миокарда
4. Противовоспалительный
5. Антиатерогенный
6. Антидиабетический

# Гипотетическая модель влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему



# Роль витамина D в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета



# Дефицит витамина D диагностика, лечение и профилактика

*Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов*  
Москва, 2020

## Рекомендация 6.

Измерение уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови для оценки статуса витамина D не рекомендуется, но применимо с одновременным определением 25(OH)D при некоторых заболеваниях, связанных с врожденными и приобретенными нарушениями метаболизма витамина D и фосфатов, экстраренальной активностью фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (например, при гранулематозных заболеваниях)

## Что определять?

- Определение уровня активного метаболита витамина D-1,25(OH)<sub>2</sub>-D не имеет важного значения для диагностики недостаточности, так как он обладает коротким периодом полувыведения — всего 4 часа.
- Период полужизни пула 25(OH)- около 3 недель. Наилучшим способом диагностики дефицита витамина D является определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови.
- Для диагностики остеопороза необходимо определять в крови 25 (OH) витамин D без предварительного исследования кальция в крови и моче, ПТГ и щелочной фосфатазы, поскольку их изменения при дефиците витамина D развиваются поздно, и они не являются его достаточно чувствительными маркерами.

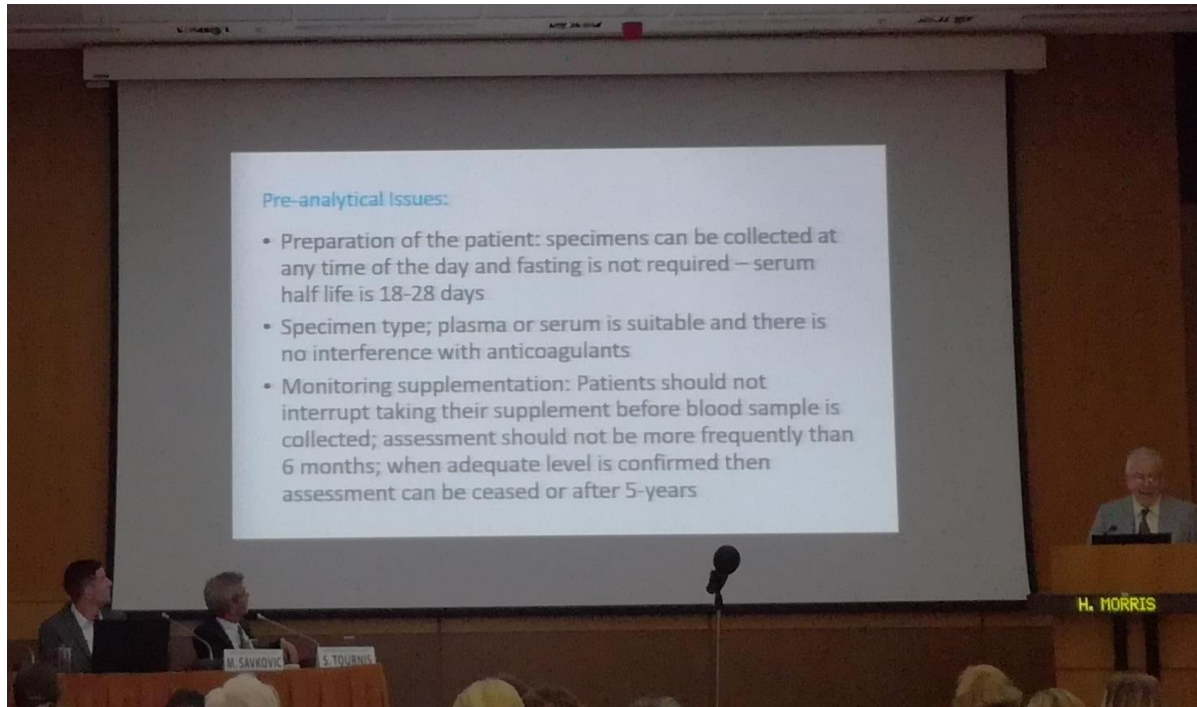


## Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых.

**1.2. Оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется проверка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении концентрации 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(OH)D после применения препаратов нативного витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить через как минимум три дня с момента последнего приема препарата. (Уровень доказательности A II.)**

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором для мониторинга статуса витамина D, ввиду того, что эта основная форма витамина D в циркуляции имеет длительное время полужизни, порядка 2—3 нед, отражает как поступление витамина D с пищей, приемом нативных препаратов витамина D, так и синтезированного в коже под воздействием УФ-облучения [2].

# Преаналитический этап



Для исследования на Витамин D можно брать как плазму (ЭДТА), так и сыворотку (ранее – только плазму).

\* по материалам IFCC, Афины, 11-15 июня 2017 г.

## Преаналитический этап

- Кровь берут из вены натощак после 8-12 часового голодания
- Перед транспортировкой сыворотку/плазму отделяют от форменных элементов
- 25(ОН) – витамин D стабилен 72 час. при комнатной температуре (18-25 ° C)
  - до 12 дней при +4-8 ° C
  - не менее месяца при - 20 ° C



Витал Девелопмент Корпорэйшн

# 25-ОН витамин D

СДЕЛАНО  
В РОССИИ

ПЕРВЫЙ НАБОР, ИЗГОТОВЛЕННЫЙ В РОССИИ

ОСНОВНОЙ МЕТАБОЛИТ,  
ПРИСУТСТВУЮЩИЙ В КРОВИ



→ синтезируется преимущественно в печени,  
умеренная биологическая активность



→ переносится в крови  
с транспортным белком



→ подвергается гидроксильной модификации  
с образованием метаболитов



→ стимулирует всасывание кальция в кишечнике,  
реабсорбцию кальция и фосфора в почках

УРОВЕНЬ 25(ОН)D  
СЧИТАЕТСЯ ЛУЧШИМ ИНДИКАТОРОМ  
СТАТУСА ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ

ВАЖНО!



ИЗМЕРЯЮТСЯ ЭКВИВАЛЕНТЫ  
СУММАРНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ 25-ОН ВИТАМИНА D  
ОТРАЖАЕТ ВКЛАД ОБОИХ КОМПОНЕНТОВ

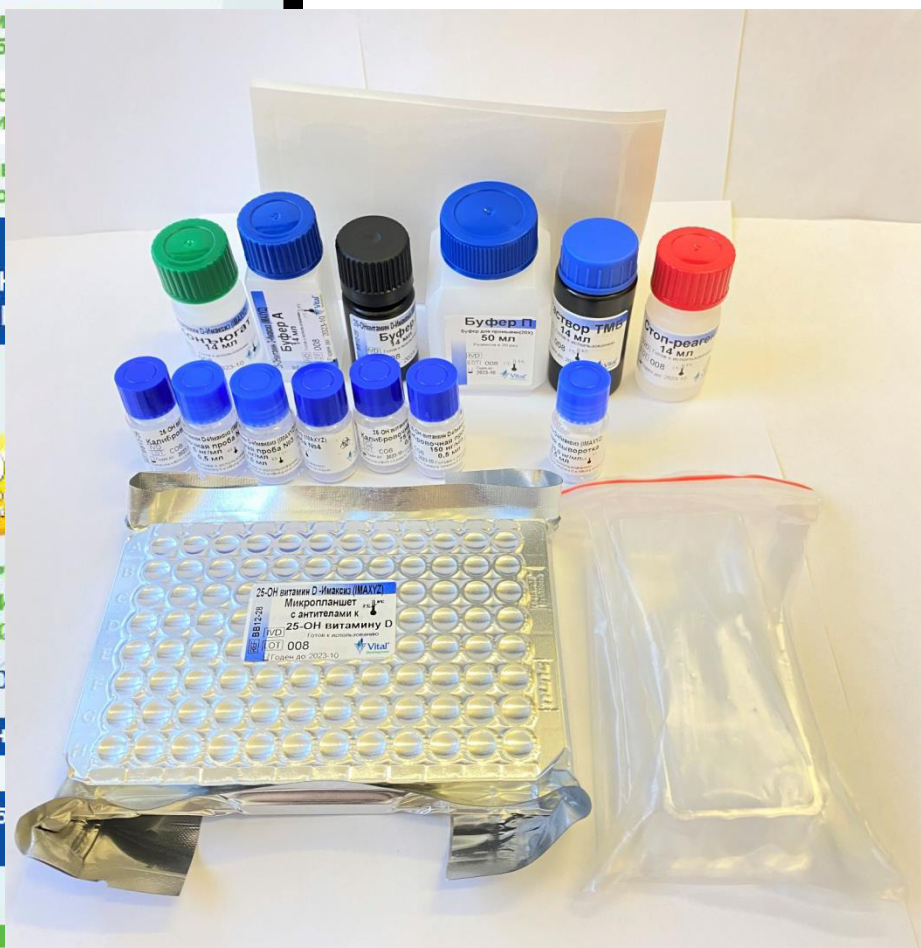
ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

Высокая чувствительность анализа 0,3 нг/мл

Все реагенты готовы к использованию

Высокая корреляция результатов с наборами  
«DRG» и «Abbott»

Срок годности набора 24 месяца



| № образца | рез-ты Abbott | рез-ты Euroimmun | % к Abbott | рез-ты DRG | % к Abbott | рез-ты Vital | % к Abbott |
|-----------|---------------|------------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| 4         | 14            | 8,42             | 60         | 5,47       | 39         | 12,58        | 90         |
| 5         | 95,3          | 56,07            | 59         | 29,82      | 31         | 87,47        | 92         |
| 8         | 48,7          | 41,17            | 85         | 20,42      | 42         | 47,37        | 97         |
| 9         | 73,3          | 54,74            | 75         | 30,58      | 42         | 68,4         | 93         |
| 16        | 10,2          | 7,43             | 73         | 3,91       | 38         | 10,8         | 106        |
| 18        | 12,2          | 8,03             | 66         | 5,15       | 42         | 11,76        | 96         |
| 34        | 31,3          | 25,73            | 82         | 10,68      | 34         | 29,4         | 94         |
| 39        | 89            | 62,33            | 70         | 26,21      | 29         | 93,4         | 105        |
| 40        | 78,8          | 50,78            | 64         | 32,74      | 42         | 76,2         | 97         |
| 4.1       | 17,5          | 12,52            | 72         | 10,06      | 57         | 18,54        | 106        |
| 7         | 52            | 38,38            | 74         | 24,30      | 47         | 47,58        | 92         |
| 9.1       | 63,6          | 46,83            | 74         | 27,57      | 43         | 68,6         | 108        |
| 15        | 20,8          | 16,34            | 79         | 8,93       | 43         | 22,65        | 109        |
| 16.1      | 160           | 111,80           | 70         | 89,66      | 56         | 147,74       | 92         |
| 24        | 5,60          | 3,11             | 56         | 4,58       | 82         | 5,91         | 106        |
| 35        | 41,70         | 27,06            | 65         | 16,23      | 39         | 38,09        | 91         |
| 10        | 20            | 22,38            | 112        | 12,33      | 62         | 20,79        | 104        |
| 21        | 37            | 35,36            | 96         | 24,86      | 67         | 40,3         | 109        |
| 1         | 23,4          | 17,99            | 77         | NaN        |            | 25,5         | 109        |
| 2         | 21,1          | 15,25            | 72         | 6,08       | 29         | 19,31        | 92         |
| 3         | 22,07         | 16,20            | 73         | 7,97       | 36         | 23,68        | 107        |
| 6         | 17,8          | 13,44            | 75         | 6,82       | 38         | 18,54        | 104        |
| 11        | 22,8          | 18,29            | 80         | 9,76       | 43         | 20,76        | 91         |
| 12        | 26,7          | 20,75            | 78         | 13,02      | 49         | 23,04        | 86         |
| 13        | 18            | 13,83            | 77         | 12,67      | 70         | 18,54        | 103        |
| 14        | 29,4          | 19,54            | 66         | 11,55      | 39         | 27,34        | 93         |
| 17        | 15,5          | 11,02            | 71         | 5,73       | 37         | 17,17        | 111        |
| 19        | 29,5          | 21,83            | 74         | 16,19      | 55         | 25,6         | 87         |
| 20        | 27,4          | 19,53            | 71         | 15,40      | 56         | 25,46        | 93         |
| 22        | 28,2          | 21,72            | 77         | 12,68      | 45         | 27,34        | 97         |
| 46        | 49,7          | 35,48            | 71         | 23,76      | 48         | 39,09        | 79         |
| 52        | 68,6          | 35,54            | 52         | 26,23      | 38         | 62,3         | 91         |
|           |               | cp %             | 73         | cp %       | 46         | cp %         | 98         |



# VITAMIN D



СПАСИБО ЗА ВНИАНИЕ!

