Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 2

№2

Том 14

2021

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.084>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Влияние приема витамина D на параметры качества жизни у офисных работников, проживающих в городе Алматы, Казахстан

Шарман А.Т., Адамбеков Ш.К., Имандосова А.А., Елемесова Г.Ф.

Академия профилактической медицины (ул. Ключкова, д. 66, Алматы 050008, Республика Казахстан)

Для контактов: Шарман Алмаз Торегельдиевич, e-mail: asharman@academypm.org

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение распространенности дефицита витамина D и анализ результатов терапии у офисных работников, включая оценку качества жизни.

Материал и методы. В наблюдательное неинтервенционное кросс-секционное когортное проспективное клиническое исследование IV фазы вошли офисные работники (151 человек, возраст 18–44 года), которым был назначен водный раствор витамина D. Концентрация 25(OH)D в крови пациентов была измерена до и после прохождения лечения. Продолжительность терапии в зависимости от степени дефицита составила 4 или 8 нед. Для оценки физиологического и психологического статуса использовали шкалу SF-36.

Результаты. У 75,5% участников исследования была выявлена недостаточность или дефицит витамина D. Различия в среднем содержании 25(OH)D в сыворотке крови до лечения витамином D и после него были статистически достоверны. Уровень витамина D в сыворотке крови, измеряемый по содержанию его метаболита 25(OH)D, меньше 30 нг/мл расценивался как субоптимальный, т.е. имела место его недостаточность, а меньше 20 нг/мл – как дефицит витамина D ($p < 0,0001$). Оценка по шкале SF-36 показала значительное статистически достоверное улучшение параметров общего здоровья, физического функционирования и болевых ощущений у лиц с дефицитом витамина D после его восполнения. Применение множественной линейной регрессии продемонстрировало ассоциацию уровня 25(OH)D в сыворотке крови с приемом продуктов, богатых витамином D, реже 1 раза в неделю.

Заключение. Недостаточность витамина D весьма распространена среди офисных работников: у 75,5% уровень 25(OH)D был ниже 30 нг/мл. Недостаточность витамина D корректируется за счет приема данного витамина, который способствует улучшению показателей физического и ментального здоровья. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови ассоциирован с приемом богатых витамином D продуктов и длительностью лечения витамином D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Витамин D, холекальциферол, дефицит 25(OH)D, SF-36, показатели физического и ментального здоровья, офисные работники.

Статья поступила: 05.03.2021 г.; **в доработанном виде:** 16.04.2021 г.; **принята к печати:** 29.04.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шарман А.Т., Адамбеков Ш.К., Имандосова А.А., Елемесова Г.Ф. Влияние приема витамина D на параметры качества жизни у офисных работников, проживающих в городе Алматы, Казахстан. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 180–189. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.084>.

Effect of vitamin D intake on quality of life parameters in office workers

Sharman A.T., Adambekov Sh.K., Imandosova A.A., Elemesova G.F.

Academy of Preventive Medicine (66 Klochova Str., Almaty 050008, Republic of Kazakhstan)

Corresponding author: Almaz T. Sharman, e-mail: asharman@academypm.org

SUMMARY

Objective: to study the prevalence of vitamin D deficiency and analyze the results of therapy in office workers, including an assessment of the quality of life.

Material and methods. An observational non-interventional cross-sectional, cohort, prospective phase IV clinical study included office workers (151 people, age 18–44 years), who were prescribed an aqueous solution of vitamin D. The concentration of 25(OH)D in the blood of patients was measured before and after undergoing treatment. The duration of therapy, depending on the degree of deficiency, was 4 or 8 weeks. The SF-36 scale was used to assess the physiological and psychological status.

Results. In 75.5% of the study participants, a insufficiency or deficiency of vitamin D was detected. Differences in the average content of 25(OH)D in blood serum before and after treatment with vitamin D were statistically significant. The level of vitamin D in blood serum, measured by the content of its metabolite 25(OH)D <30 ng/ml, is regarded as suboptimal, i.e. its insufficiency occurs, and <20 ng/ml – as vitamin D deficiency ($p < 0.0001$). The SF-36 score showed significant statistically significant improvements in overall health, physical functioning, and pain in individuals with vitamin D deficiency after vitamin D supplementation. The use of multiple linear regression demonstrated an association of serum 25(OH)D levels with vitamin D-rich foods taken less than once a week.

Conclusions. Vitamin D deficiency is very common among office workers: 75.5% had D 25(OH)D levels below 30 ng/ml. Vitamin D deficiency is corrected by taking this vitamin. Vitamin D supplementation helps to improve physical and mental health indicators. Serum 25(OH)D levels are associated with intake of vitamin D-rich foods and duration of vitamin D treatment.

KEYWORDS

Vitamin D, cholecalciferol, 25(OH)D deficiency, SF-36, physical and mental health indicators, office workers.

Received: 05.03.2021; **in the revised form:** 16.04.2021; **accepted:** 29.04.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Sharman A.T., Adambekov Sh.K., Imandosova A.A., Elemesova G.F. Effect of vitamin D intake on quality of life parameters in office workers. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 180–189 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.084>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Дефицит витамина D распространен и наблюдается чаще среди детей и пожилых людей. Он изучен среди данных категорий населения, известны его последствия и осложнения у старшего поколения
- ▶ Фактором риска дефицита витамина D является урбанизация и офисная работа, т.е. нахождение в помещении более 6 ч в сутки
- ▶ Известно, что дефицит витамина D распространен в северных областях. Условно здоровые взрослые люди от 18 до 45 лет, проживающие в южных широтах, не относились к группе риска по дефициту витамина D

Что нового дает статья?

- ▶ Выявлен дефицит и недостаточность витамина D у условно здоровой группы населения, проживающей в южных широтах (в Казахстане такое наблюдательное когортное исследование проведено впервые)
- ▶ Своевременный прием препаратов витамина D офисными работниками позволил повысить его содержание в сыворотке крови и улучшить показатели качества жизни

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Важно проводить раннюю диагностику дефицита витамина D среди молодого здорового поколения казахстанцев и профилактику дальнейших осложнений в более старшем возрасте
- ▶ Результаты исследования позволяют обратить внимание медицинской общественности на необходимость ведения здорового образа жизни, важность сбалансированного питания, своевременного приема витаминов, в том числе витамина D

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Vitamin D deficiency is common and occurs more often in children and the elderly. It has been studied among these categories of the population, its consequences and complications in the older generation are known
- ▶ A risk factor for vitamin D deficiency is urbanization and office work, i.e. staying indoors for more than 6 hours a day
- ▶ Vitamin D deficiency is known to be common in the northern regions. Conditionally healthy adults between 18 and 45 years old living in southern latitudes were not at risk for vitamin D deficiency

What are the new findings?

- ▶ Vitamin D deficiency and insufficiency in a conditionally healthy population living in southern latitudes was revealed (in Kazakhstan, such an observational cohort study was conducted for the first time)
- ▶ Timely intake of vitamin D preparations by office workers allowed to increase its content in blood serum and improve quality of life indicators

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is important to make early diagnosis of vitamin D deficiency among the young, healthy generation of Kazakhstanis and to prevent further complications at an older age
- ▶ The results of the study will draw the attention of the medical community to the need for a healthy lifestyle, the importance of a balanced diet, timely intake of vitamins, including vitamin D

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Глобальной проблемой здравоохранения, охватившей более 1 млрд детей и взрослых, является дефицит витамина D. Последствия дефицита витамина D ассоциированы со множеством острых и хронических заболеваний, включая преэклампсию, кариес зубов у детей, периодонтит, аутоиммунные, сердечно-сосудистые заболевания, инфекционные болезни, рак, диабет 2-го типа и неврологические расстройства [1]. Уровень витамина D в сыворотке крови, измеряемый по содержанию его метаболита 25(OH)D, менее 30 нг/мл расценивается как субоптимальный, т.е. имеет место его недостаточность, а менее 20 нг/мл – как дефицит витамина D. Недостаточность витамина D является распространенной проблемой как в развитых, так и в развивающихся странах [2].

Витамин D (холекальциферол) и его активные метаболиты являются структурными единицами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. В организме путем сложных превращений в печени и почках холекальциферол преобразуется в более активные метаболиты, способные регулировать всасывание солей кальция и фосфора в тонком кишечнике, их реабсорбцию в почках и отложение в костях. При нарушении гомеостаза кальция и фосфора действие перечисленных веществ на клетки-мишени различных органов (костный мозг, желудочно-кишечный тракт, печень, почки) способствует быстрому восстановлению оптимального уровня кальция вне и внутри клеток организма.

Важным гомеостатическим эффектом метаболита 1,25(OH)₂D₃ является активизация транспорта кальция в межклеточную жидкость из желудочно-кишечного тракта путем индукции синтеза энтероцитами кальций-связывающего протеина. В условиях гипокальциемии витамин D действует на кость аналогично паратгормону – временно увеличивает резорбцию костной ткани, усиливая при этом всасывание кальция из кишечника. После восстановления уровня кальция в крови до нормы витамин D улучшает качество костной ткани: способствует увеличению количества остеобластов, уменьшает кортикальную порозность и резорбцию кости. Рецепторы к 1,25(OH)₂D₃ имеют клетки многих органов, обеспечивая универсальную регуляцию ферментных внутриклеточных систем. Механизм регуляции состоит в том, что 1,25(OH)₂D₃ активирует соответствующий рецептор, далее в передаче сигнала участвуют посредники – аденилатциклаза и циклический аденозинмонофосфат, мобилизирующие кальций и его связь с белком кальмодулином [3].

Лучшим способом определить содержание витамина D в организме является определение концентрации в крови формы витамина, известной как 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). Концентрацию можно выразить в наномолях на литр (нмоль/л) или нанограммах на миллилитр (нг/мл), где 1 нмоль/л равен 0,4 нг/мл. В общем случае концентрация ниже 30 нмоль/л (12 нг/мл) является низкой для нужд костей и всего организма. При такой концентрации считается, что развилась недостаточность витамина D. Обычно у молодых людей уровень 25(OH)D выше, чем у пожилых, а у мужчин – выше, чем у женщин.

Результаты эпидемиологических исследований, в которых проводились измерения уровней 25(OH)D в крови, позволяют утверждать, что в настоящее время не менее 30–50% населения в различных странах и регионах мира характеризуются низкой обеспеченностью витамином D [4–12].

Основными причинами дефицита витамина D являются (в порядке убывания значимости): снижение синтеза витамина D в коже (применение солнцезащитных кремов, пигментация кожи, сокращение светлого времени суток в зимний период и др.); недостаток в питании продуктов, содержащих витамин D; дисфункция билиарного тракта; ожирение; снижение синтеза 25(OH)D при дис-

функции печени, почек; снижение всасывания (муковисцидоз, целиакия, болезнь Уиппла, болезнь Крона и др.); применение антиконвульсантов или глюкокортикоидов; коморбидная патология [13–15].

В клинко-эпидемиологических исследованиях найдены достоверные ассоциации между уровнями активных форм витамина D в сыворотке, показателями мышечной силы и риском падений. Такие исследования позволили уточнить порог концентраций 25(OH)D в плазме крови, при котором значительно возрастает риск ослабления мышц: 20–30 нг/мл. Пониженные уровни активных форм витамина существенно усиливают взаимосвязи между покачиванием и риском падений, силой мышц туловища и минеральной плотностью костей.

Недостаточная концентрация витамина D отрицательно сказывается на производительности мышц спортсменов. Прием холекальциферола (5000 МЕ/сут, 8 нед) в плацебо-контролируемом исследовании группы из 60 спортсменов привел к росту уровней гидроксивитамина D от 29±25 до 103±25 нмоль/л (p=0,003) и значимому увеличению высоты вертикального прыжка (p=0,008), а также сокращению времени пробега 10-метровой дистанции (p<0,05) [16]. Следует отметить, что прием витамина D оказывает положительное воздействие на силу и быстроту мышц не только у спортсменов и здоровых добровольцев, но и при тренировках пациентов в рамках различных программ реабилитации.

Большое внимание уделяют роли витамина D в снижении риска развития психических нарушений, в частности шизофрении и аффективных расстройств. В исследовании, проведенном с участием 197 студенток из Объединенных Арабских Эмиратов, было установлено, что достаточный уровень витамина D в крови способствовал укреплению психического здоровья и профилактике депрессии [17]. В другой работе обнаружено, что более высокие концентрации 25(OH)D снижали частоту выявления депрессивных симптомов у подростков [18].

Несмотря на значительный объем накопленных научных данных о распространенности дефицита витамина D в общей популяции, существует недостаточно сведений о показателях в узких когортах, включая офисных сотрудников. Распространено мнение, что доля лиц с недостаточностью витаминов и микроэлементов среди них низка, поскольку профиль питания у офисных работников, как правило, более сбалансирован, чем у других категорий населения. Однако следует также учитывать качество потребляемых продуктов, предпочтения в диете и повышенный уровень стресса. Поэтому оценка уровня витамина D в сыворотке крови офисных работников представляется важной с научной и практической точек зрения, что и определило цель нашего исследования.

Выбор группы скрининга был основан и на ранее полученных данных о том, что одной из первых и основных причин дефицита витамина D является снижение синтеза данного витамина в коже (из-за недостаточной инсоляции, применения солнцезащитных кремов, пигментации кожи, сокращения светлого времени суток в зимний период и др.) [13–15]. Поэтому нами сделано предположение, что офисные работники входят в группу риска в отношении дефицита витамина D.

Цель – изучение распространенности дефицита витамина D и анализ результатов терапии у офисных работников, включая оценку качества жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Дизайн исследования / Research design

Исследование представляло собой неинтервенционное кросс-секционное когортное проспективное клиническое исследование IV фазы.

Набор пациентов / Patients selection

Набор участников проводился среди условно здорового населения г. Алматы (Казахстан). В исследование вошли лица обоих полов молодого возраста, являющиеся офисными работниками. Изменения состава участников в ходе исследования представлены на **рисунке 1**.

Рисунок 1. Процесс отбора, лечения и завершения исследования
Figure 1. Selection, treatment and completion process

Скрининг / Screening

После подписания предварительного согласия на участие в исследовании представителей целевой группы последовательно приглашали на скрининг. Участникам предоставляли полную информацию о планируемом исследовании. После ознакомления с условиями участия представители целевой группы добровольно подписывали информированное согласие.

Врач-исследователь задавал вопросы по образу жизни, заполняя индивидуальную регистрационную карту, а затем выписывал направления на лабораторный анализ 25(ОН)D. При выявлении дефицита витамина D пациента дополнительно направляли на лабораторное исследование уровня кальция, фосфора в крови и моче, креатинина в крови, а также на ультразвуковое исследование почек.

Критерии включения / Inclusion criteria

Для включения в исследование должны были быть соблюдены следующие критерии:

- документированное подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст 18–44 лет;
- пол мужской и женский;
- установленный диагноз «дефицит витамина D», показатель 25(ОН)D менее 30 нг/мл;

- назначение водного раствора витамина D;
- работники офиса с рабочим днем не менее 8 ч;
- возможность выполнять процедуры исследования.

Критерии исключения / Exclusion criteria

Из исследования были исключены пациенты со следующими условиями:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к компонентам препарата, особенно к бензиловому спирту;
- гипervитаминоз витамина D;
- почечная недостаточность;
- повышенный уровень кальция и фосфора в крови и моче;
- почечные камни;
- саркоидоз в анамнезе;
- период беременности и кормления грудью;
- участие в другом клиническом испытании препаратов менее чем за 3 мес до начала настоящего исследования;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании или невыполнение требований исследования;
- любые другие состояния и обстоятельства, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в исследовании.

Критерии дефицита витамина D / Criteria for vitamin D deficiency

Дефицит витамина D определяли при концентрации 25(ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), недостаточность – при концентрации 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л) [19]. Определение уровня витамина D в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Исследования выполняли в лаборатории In Vitro (Алматы, Республика Казахстан).

Исследуемые группы / Study groups

В зависимости от выявленной степени дефицита витамина D пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с уровнем 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл в сыворотке крови, 2-я группа – пациенты с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл. Основные характеристики участников исследования приведены в **таблице 1**.

Оценка качества жизни / Quality of life assessment

Качество жизни оценивали с использованием опросника SF-36. Он относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики были проведены Институтом клинико-фармакологических исследований (Санкт-Петербург, Россия).

Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями.

Измерение силы мышц кисти / Measuring the strength of the hand muscles

Для измерения сгибательной силы мышц кисти используется метод кистевой динамометрии. Динамометр берут в руку циферблатом внутрь. Руку вытягивают в сторону на уровне плеча и максимально сжимают динамометр. Проводится по два измерения на каждой руке, фиксируется лучший результат.

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования
Table 1. Key characteristics of study participants

Параметр Parameter	Все участники (n=151) All participants (n=151)	1-я группа (n=55) Group 1 (n=55)	2-я группа (n=96) Group 2 (n=96)	p
Возраст (среднее, СО), лет / Age (mean, SD), years	33,0 (5,9)	33,2 (5,4)	32,7 (6,3)	0,6190*
Женский пол, n (%) / Females, n (%)	125 (83)	44 (80)	81 (84)	0,4932**
Индекс массы тела (медиана, МКР) / Body mass index (median, IQR)	22,2 (20,2; 25,1)	22,2 (20,3; 25,2)	22,2 (20,2; 25,0)	0,9846***
Прием поливитаминов, пищевых добавок, спортивного питания в течение последних 3 мес, n (%) / Taking multivitamins, food supplements, sports nutrition during the last 3 months, n (%)	41 (27)	17 (31)	24 (25)	0,4546**
Количество часов, проводимых на солнце в течение 1 нед (медиана, МКР) / The number of hours spent in the sun during 1 week (median, IQR)	5,0 (2,0; 8,0)	5,0 (2,0; 8,0)	4,0 (2,0; 7,0)	0,3728***
Занятия спортом, n (%) / Sports activities, n (%)	35 (23)	14 (25)	21 (22)	0,6402**
Прием продуктов, богатых витамином D, n (%) / Intake of foods rich in vitamin D, n (%)				0,3078**
1–2 раза в неделю / 1–2 times a week	42 (28)	18 (33)	24 (25)	
реже 1 раза в неделю / less than once a week	109 (72)	37 (67)	72 (75)	
Цвет кожи по шкале Фицпатрика, n (%) / Fitzpatrick skin color, n (%)				0,8484**
I–II тип / type I–II	32 (21)	12 (22)	20 (21)	
III тип / type III	87 (58)	33 (60)	54 (57)	
IV тип / type IV	31 (21)	10 (18)	21 (22)	
Продолжительность применения витамина D, n (%) / Duration of vitamin D use, n (%)				<0,0001**
4 нед / 4 weeks	73 (48)	53 (96)	20 (21)	
8 нед / 8 weeks	78 (52)	2 (4)	76 (79%)	
Недостаточность после лечения, n (%) / Insufficiency after treatment, n (%)	26 (21)	11 (22)	15 (20)	0,7872**
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови (медиана, МКР), нг/мл // Serum 25(OH)D (median, IQR), ng/ml				<0,0001***
до лечения / before treatment	0,7872**	24,0 (21,1; 26,7)	16,6 (14,0; 19,4)	
после лечения / after treatment	44,4 (32,3; 59,6)	38,6 (31,0; 47,4)	51,1 (32,4; 69,3)	
Абсолютная сила (медиана, МКР) / Absolute strength (median, IQR)	28,0 (23,7; 34,2)	29,6 (22,8; 36,6)	27,6 (23,8; 32,3)	0,4505***

Примечание. МКР – межквартильный размах; СО – стандартное отклонение; * – тест Стьюдента; ** – тест χ^2 ; *** – U-тест Манна–Уитни.

Note. IQR – interquartile range; SD – standard deviation; * – Student's test; ** – χ^2 test; *** – Mann–Whitney U-test.

Терапия / Therapy

Пациентам с недостаточностью и дефицитом витамина D врач назначал водный раствор витамина D (Аквадетрим) согласно инструкции по медицинскому применению в зависимости от степени дефицита: 1-я группа – 10 капель, 2-я группа – 20 капель, продолжительность терапии не менее 8 нед.

Водный раствор обладает хорошим профилем всасывания благодаря мицеллярной форме. Это связано с тем, что он состоит из мицелл – наночастиц (10...1000 нм в диаметре) с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной (водной) оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора. Именно за счет

образования мицелл и происходит солюбилизация витамина D (т.е. переход в водорастворимую форму). Естественный механизм усвоения витамина D требует образования мицеллярного раствора в организме человека и зависит от состояния пищеварительной системы, режима приема и состава пищи.

Методы статистического анализа / Methods of statistical analysis

Исходные характеристики участников в 1-й и 2-й группах были сравнены с помощью t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни для непрерывных переменных и теста χ^2 для категориальных переменных. Непрерывные переменные, включая уровни 25(OH)D в крови и самооценку физического и психологического здоровья,

были сравнены до и после лечения отдельно для участников 1-й и 2-й групп с помощью t-критерия Стьюдента и U-теста Манна-Уитни по мере необходимости.

Далее каждая из переменных была проанализирована с помощью простой линейной регрессии, где уровень 25(OH)D в крови был использован в качестве основного результата. Переменные, статистически значимые в простой линейной регрессии, были проанализированы с использованием модели множественной линейной регрессии. Переменные с двусторонним значением $p \leq 0,05$ приняты как статистически значимые. Данные обработаны с помощью программы SAS версии 9.4 (SAS Institute Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

У 75% исследованных офисных работников г. Алматы был обнаружен тот или иной уровень недостаточности или дефицита витамина D.

Всего в скрининг были включены 233 офисных сотрудника. У 57 (24,5%) из них уровень витамина D соответствовал референсным значениям, у 176 (75,5%) были выявлены дефицит или недостаточность витамина D. Распространенность дефицита витамина D составила 32,9%.

Уровня 25(OH)D 30 нг/мл и более достигли 86% пациентов после 4 нед лечения и 73% после 8 нед лечения.

В 1-й группе отмечена значительная статистически достоверная разница ($p < 0,0001$) в среднем содержании 25(OH)D в сыворотке крови до лечения витамином D (24,1 нг/мл, стандартное отклонение (CO) 3,1) и после него (39,5 нг/мл, CO 12,5). Аналогичная статистически достоверная разница ($p < 0,0001$) наблюдалась и во 2-й группе: среднее содержание 25(OH)D в сыворотке крови до лечения витамином D составило 16,7 нг/мл (CO 5,0), а после лечения – 53,4 нг/мл (CO 24,6).

Анализ физических и психологических характеристик, которые оценивались с помощью опросника SF-36, показал значительное статистически достоверное ($p < 0,0001$) улучшение параметров общего здоровья, физического функционирования и болевых ощущений во 2-й группе. Также отмечено существенное улучшение параметров эмоционального функционирования, социального функционирования, жизнеспособности и психологического здоровья в обеих группах после лечения витамином D в сравнении с начальными уровнями (рис. 2, 3; табл. 2).

Оценка с помощью простой линейной регрессии показала, что такие параметры, как прием продуктов, богатых витамином D, реже 1 раза в неделю ($\beta = 5,2$; $p = 0,2273$), уровень 25(OH)D в сыворотке крови до лечения витамином D ($\beta = -0,8$; $p = 0,0281$), длительность лечения ($\beta = 9,8$; $p = 0,0108$), а также принадлежность к группам лечения ($\beta = 13,9$; $p = 0,0003$), в значительной степени ассоциировались с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови после лечения (табл. 3).

Применение множественной линейной регрессии продемонстрировало ассоциацию уровня 25(OH)D в сыворотке крови с приемом продуктов, богатых витамином D, реже 1 раза в неделю ($\beta = 9,0$; $p = 0,0329$), а также с принадлежностью к исследуемым группам ($\beta = 12,6$; $p = 0,0011$) (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Витамин D необходим для здоровья и крепких костей. Он помогает организму усваивать кальций (один из главных составляющих кости) из продуктов и пищевых добавок. У людей, получающих слишком мало витамина D, часто развивается хрупкость костей.

Витамин D необходим мышцам для сокращения, нервам для передачи импульсов от мозга к другим частям организма и иммунной системе для борьбы с бактериями и вирусами. Вместе с кальцием витамин D защищает пожилых людей от остеопороза.

Существуют группы риска по дефициту витамина D:

- младенцы на грудном вскармливании, так как грудное молоко бедно витамином D (детям на грудном вскармливании следует давать дополнительно 400 МЕ витамина D в день);
- пожилые люди, так как их кожа не способна производить должные количества витамина под действием солнечного света, а почки – достаточно эффективно превращать витамин D в его активную форму;
- люди с темной кожей, так как их кожа производит меньше витамина D;
- страдающие от некоторых заболеваний (болезнь Крона, целиакия) из-за нарушения переваривания жира, а жир нужен для всасывания витамина D;
- люди с избыточным весом, так как их жировая ткань связывает витамин D и препятствует его высвобождению в кровь.

Основными пищевыми источниками витамина D является жирная рыба (лосось, тунец, макрель), говяжья печень, сыр, яичные желтки.

Организм производит витамин D при условии попадания солнечного света на кожу, и большинство людей получают по меньшей мере часть необходимого количества витамина таким способом. Солнечный свет, прошедший через стекло, не поможет в производстве витамина D. Облачность, нахождение в тени и темный цвет кожи также препятствуют получению витамина D этим способом.

В связи с тем что офисные работники длительное время находятся без доступа к солнечному свету, у них высока вероятность развития недостаточности витамина D. Эту ситуацию можно корригировать с помощью приема лекарственных форм витамина D.

Сравнение основных характеристик пациентов с уровнями 25(OH)D менее 20 нг/мл и от 20 до 30 нг/мл в сыворотке крови не показало статистически значимых различий. Вместе с тем значительная разница отмечалась в продолжительности лечения витамином D.

Также выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,0001$) среднего содержания 25(OH)D в сыворотке крови до лечения витамином D и после него как в группе с недостаточностью витамина D, так и в группе с его дефицитом.

Витамин D необходим организму не только для укрепления костей, но и по другим причинам. Проведенный нами анализ физических и психологических характеристик, которые оценивались с помощью опросника SF-36, показал статистически значимое улучшение параметров общего здоровья, физического функционирования и болевых ощущений у лиц с дефицитом витамина D. Также отмечено значительное улучшение параметров эмоционального функционирования, социального функционирования, жизнеспособности и психологического здоровья в обеих группах после лечения витамином D в сравнении с начальными уровнями.

Насколько нам известно, это первое исследование, посвященное изучению распространенности дефицита витамина D среди офисных работников в Казахстане. В среднем участники нашего исследования имели низкий уровень сывороточных концентраций 25(OH)D – гораздо ниже рекомендованного уровня (более 30 нмоль/л). Офисные сотрудники подвергаются более высокому риску дефицита витамина D с учетом социально-демографических характеристик, привычек, образа жизни, а также клинических и биохимических факторов. Участники нашего исследования

Рисунок 2. Изменение показателей физического и ментального здоровья до и после лечения в 1-й группе.

GH – General Health (общее здоровье); PF – Physical Functioning (физическое функционирование); RP – Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием); RE – Role-Emotional Functioning (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием); SF – Social Functioning (социальное функционирование); BP – Bodily Pain (интенсивность боли); VT – Vitality (жизненная активность); MH – Mental Health (психическое здоровье)

Figure 2. Changes in physical and mental health indicators before and after treatment in Group 1.

GH – General Health; PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; SF – Social Functioning; BP – Bodily Pain; VT – Vitality; MH – Mental Health

Рисунок 3. Изменение показателей физического и ментального здоровья до и после лечения во 2-й группе.

GH – General Health (общее здоровье); PF – Physical Functioning (физическое функционирование); RP – Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием); RE – Role-Emotional Functioning (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием); SF – Social Functioning (социальное функционирование); BP – Bodily Pain (интенсивность боли); VT – Vitality (жизненная активность); MH – Mental Health (психическое здоровье)

Figure 3. Changes in physical and mental health indicators before and after treatment in Group 2.

GH – General Health; PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; SF – Social Functioning; BP – Bodily Pain; VT – Vitality; MH – Mental Health

подвергались большему риску дефицита витамина D, поскольку в офисах были окна со стеклами, фильтрующими ультрафиолетовое излучение, т.е. наличие солнечного света в помещении не способствовало выработке витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Недостаточность витамина D весьма распространена среди исследованных нами офисных работников г. Алматы (Казахстан): у 75% из них уровень 25(OH)D был ниже 30 нг/мл, у 32,9% – ниже 20 нг/мл. Недостаточность витамина D корректируется за счет его приема. Это проявилось в статистически достоверной разнице среднего содержания 25(OH)D в сыворотке крови исследованных

лиц до лечения витамином D и после лечения как в группе с недостаточностью витамина, так и в группе с его дефицитом. Прием витамина D способствует улучшению показателей физического и ментального здоровья, которые оценивались с помощью инструмента SF-36.

Трудовая политика и корпоративные программы оздоровления должны включать регулярные программы скрининга на содержание витамина D у офисных сотрудников. Работников следует поощрять, если они придерживаются следующего режима во время рабочего дня: делают перерывы, чтобы пойти на открытый воздух под воздействие солнечного света, потребляют достаточное количество богатых витамином D продуктов питания, чтобы поддерживать его оптимальный уровень.

Таблица 2. Сравнение показателей физического и ментального здоровья до и после лечения в двух группах
Table 2. Comparison of indicators of physical and mental health before and after treatment in two groups

Показатель Parameter	1-я группа (n=55) Group 1 (n=55)		p	2-я группа (n=96) Group 2 (n=96)		p
	До терапии Before treatment	После терапии After treatment		До терапии / Before treatment	После терапии After treatment	
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови (среднее значение, CO), нг/мл // Serum 25(OH)D level (average, SD), ng/ml	24,1 (3,1)	39,5 (12,5)	<0,0001*	16,7 (5,0)	53,4 (24,6)	<0,0001*
GH (среднее, CO) / GH (mean, SD)	71,8 (16,4)	75,2 (12,3)	0,2280*	68,7 (18,6)	81,1 (11,7)	<0,0001*
PF (медиана, МКР) / PF (median, IQR)	100,0 (95,0; 100,0)	100,0 (95,0; 100,0)	0,1601**	95,0 (90,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	<0,0001**
RP (медиана, МКР) / RP (median, IQR)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	0,9529**	100 (75,0; 100,0)	100,0 (75,0; 100,0)	0,3474**
RE (медиана, МКР) / RE (median, IQR)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	0,0223**	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	0,0006**
SF (медиана, МКР) / SF (median, IQR)	87,5 (75,0; 87,5)	100,0 (87,5; 100,0)	0,0017**	87,5 (62,5; 100,0)	100,0 (87,5; 100,0)	<0,0001**
BP (медиана, МКР) / BP (median, IQR)	74,0 (52,0; 100,0)	84,0 (62,0; 100,0)	0,2324**	90,0 (62,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	<0,0001**
VT (среднее, CO) / VT (mean, SD)	53,0 (15,7)	67,3 (15,2)	<0,0001*	52,1 (21,7)	73,0 (12,8)	<0,0001*
MH (среднее, CO) / MH (mean, SD)	63,1 (17,7)	75,2 (12,3)	0,0001*	66,0 (19,2)	80,4 (9,6)	<0,0001*
Абсолютная сила (медиана, МКР) / Absolute strength (median, IQR)	29,6 (22,8; 36,6)	31,0 (23,5; 35,9)	0,7245**	27,6 (23,8; 32,3)	27,2 (24,4; 30,0)	0,5482**

Примечание. GH – General Health (общее здоровье); PF – Physical Functioning (физическое функционирование); RP – Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием); RE – Role-Emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием); SF – Social Functioning (социальное функционирование); BP – Bodily Pain (интенсивность боли); VT – Vitality (жизненная активность); MH – Mental Health (психическое здоровье); МКР – межквартильный размах; CO – стандартное отклонение; * – t-критерий Стьюдента; ** – U-тест Манна-Уитни.

Note. GH – General Health; PF – Physical Functioning; RP – Role-Physical Functioning; RE – Role-Emotional Functioning; SF – Social Functioning; BP – Bodily Pain; VT – Vitality; MH – Mental Health; IQR – interquartile range; SD – standard deviation; * – Student's t-test; ** – Mann-Whitney U-test.

Таблица 3. Простая и множественная линейная регрессия параметров, связанных с уровнем 25(OH)D в крови после лечения
Table 3. Simple and multiple linear regression of parameters associated with blood level of 25(OH)D after treatment

Показатель / Parameter	Простая линейная регрессия / Simple linear regression		Множественная линейная регрессия / Multiple linear regression	
	β	p	β	p
Возраст / Age	–0,3	0,3911	n/a	–
Индекс массы тела / Body mass index	–0,6	0,1862	n/a	–
Прием поливитаминов, пищевых добавок, спортивного питания в течение последних 3 мес, n % / Taking multivitamins, food supplements, sports nutrition during the last 3 months, n %	5,2	0,2273	n/a	–
Количество часов, проводимых на солнце в течение 1 нед / The number of hours spent in the sun for 1 week	0,08	0,8264	n/a	–
Занятия спортом / Doing sports	6,4	0,1561	n/a	–
Прием продуктов, богатых витамином D, реже 1 раза в неделю / Taking vitamin D-rich foods less than once a week	11,2	0,0097	9,0	0,0329
Цвет кожи по шкале Фицпатрика / Fitzpatrick skin color	2,3	0,4443	n/a	–
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови до терапии / Serum 25(OH)D level before therapy	–0,8	0,0281	n/a	–
Продолжительность применения витамина D / Duration of vitamin D use	9,8	0,0108	n/a	–
Группа лечения / Treatment group	13,9	0,0003	12,6	0,0011
Абсолютная сила / Absolute strength	–0,2	0,3881	–	–

Примечание. n/a – неприменимо в финальной модели.

Note. n/a – not applicable in the final model.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153–65. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
2. Cashman K.D. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106 (1): 14–29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Новый взгляд на витамины группы Д. *Русский медицинский журнал*. 2000; 1.
4. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46 (1): 42–4. <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>.
5. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009; 19 (2): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
6. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): e362–70. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0051>.
7. Béghin L., Huybrechts I., Vicente-Rodríguez G., et al. 2012. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Health*. 2012; 70 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/0778-7367-70-14>.
8. Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровье семьи — 21 век*. 2014; 3: 23–35.
9. Zakharova I., Vasilyeva S., Tvorogova T., Dmitrieva Yu. Prevalence of vitamin D deficiency in Moscow adolescent girls (poster paper). 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Jerusalem, Israel; 2014.
10. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М. и др. Витамин D: новый взгляд на роль в организме. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2014.
11. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (2): 75–80.
12. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 175–84.
13. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
14. Kulie T., Groff A., Redmer J., et al. Vitamin D. An evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (6): 698–706. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.06.090037>.
15. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122 (5): 1142–52. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
16. Berk M., Dodd S., Williams L., et al. Vitamin D: is it relevant to psychiatry? *Acta Neuropsychiatrica*. 2009; 21 (21): 205–6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00402.x>.
17. Thomas J., Al-Anouti F., Al-Hasani S., et al. Sunshine, sadness and seasonality: 25 hydroxyvitamin D and depressive symptoms in United Arab Emirates (UAE). *Int J Ment Health Promotion*. 2011; 13: 23–6. <https://doi.org/10.1080/14623730.2011.9715647>.
18. Tolppanen A.M., Sayers A., Fraser W.D., et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood – a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53 (7): 757–66. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02518.x>.
19. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М.; 2015. URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (дата обращения 18.03.2021).

REFERENCES:

1. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153–65. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
2. Cashman K.D. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020; 106 (1): 14–29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>.
3. Korovina N.A., Zakharova I.N., Cheburkin A.V. A new look at vitamins D. *Russian Medical Journal*. 2000; 1 (in Russ.).
4. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007; 46 (1): 42–4. <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>.
5. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009; 19 (2): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
6. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): e362–70. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0051>.
7. Béghin L., Huybrechts I., Vicente-Rodríguez G., et al. 2012. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Health*. 2012; 70 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/0778-7367-70-14>.
8. Evseeva G.P., Tsekh O.Yu., Tokareva N.S., et al. Vitamin D supply of Amur Region children and teenagers. *Zdorov'ye sem'i – 21 vek / Family Health – the 21 Century*. 2014; 3: 23–35 (in Russ.).
9. Zakharova I., Vasilyeva S., Tvorogova T., Dmitrieva Yu. Prevalence of vitamin D deficiency in Moscow adolescent girls (poster paper). 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Jerusalem, Israel; 2014.
10. Zakharova I.N., Borovik T.E., Tvorogova T.M., et al. Vitamin D: a new look at the role in the body. Moscow; 2014 (in Russ.).
11. Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E., et al. Vitamin D deficiency in young children in Russia (results of a multicenter study – winter 2013–2014). *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2014; 93 (2): 75–80 (in Russ.).
12. Torshin I.Yu., Limanova O.A., Sardaryan I.S., et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2015; 94 (2): 175–84 (in Russ.).
13. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
14. Kulie T., Groff A., Redmer J., et al. Vitamin D. An evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (6): 698–706. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.06.090037>.
15. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122 (5): 1142–52. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
16. Berk M., Dodd S., Williams L., et al. Vitamin D: is it relevant to psychiatry? *Acta Neuropsychiatrica*. 2009; 21 (21): 205–6. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00402.x>.

17. Thomas J., Al-Anouti F., Al-Hasani S., et al. Sunshine, sadness and seasonality: 25 hydroxyvitamin D and depressive symptoms in United Arab Emirates (UAE). *Int J Ment Health Promotion*. 2011; 13: 23–6. <https://doi.org/10.1080/14623730.2011.9715647>.

18. Tolppanen A.M., Sayers A., Fraser W.D., et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in

childhood – a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(7):757–66. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02518.x>.

19. Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow; 2015. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (in Russ.) (accessed 18.03.2021).

Сведения об авторах

Шарман Алмаз Торегельдиевич – доктор медицины, президент Академии профилактической медицины (Алматы, Республика Казахстан). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3977-3636>. E-mail: asharman@academypm.org.

Адамбеков Шалкар Кадирович – PhD, консультант Академии профилактической медицины (Алматы, Республика Казахстан). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-0337>; Scopus Author ID: 56803880000.

Имандосова Асем Асхатовна – магистр медицинских наук, PhD, врач-исследователь Академии профилактической медицины (Алматы, Республика Казахстан). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8356-3084>.

Елемесова Гульжан Фарахатовна – врач-эндокринолог Академии профилактической медицины (Алматы, Республика Казахстан). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0028-101X>.

About the authors

Almaz T. Sharman – MD, PhD, President, Academy of Preventive Medicine (Almaty, Republic of Kazakhstan). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3977-3636>. E-mail: asharman@academypm.org.

Shalkar K. Adambekov – PhD, Consultant, Academy of Preventive Medicine (Almaty, Republic of Kazakhstan). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-0337>; Scopus Author ID: 56803880000.

Asem A. Imandosova – PhD, MMS, Research Physician, Academy of Preventive Medicine (Almaty, Republic of Kazakhstan). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8356-3084>.

Gul'zhan F. Elemesova – MD, Research Physician, Academy of Preventive Medicine (Almaty, Republic of Kazakhstan). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0028-101X>.