

Оценка насыщенности организма беременной витамином D при применении разных доз колекальциферола

Е.Л.Хазова, В.А.Барт, И.Е.Зазерская, Е.Н.Беляева

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

В настоящей статье приведены результаты рандомизированного проспективного контролируемого исследования оценки насыщенности организма беременной витамином D с исходным дефицитом или недостатком 25(OH)D в сыворотке. В 12–16 нед произведены первый забор крови и рандомизация. Проанализированы 2 группы женщин, которые ежедневно с 1 триместра до родов в течение 25 нед принимали колекальциферол в дозировке 500 МЕ (1-я группа, n=45) и 2000 МЕ (2-я группа, n=45). Исходный средний уровень 25(OH)D у всех беременных не имел значимых различий (16,45 и 16,5 нг/мл соответственно). Ни у одной из женщин 1-й группы не был зарегистрирован итоговый уровень 25(OH)D, соответствующий значению нормы; 95,55% пациентов 2-й группы (n=43) достигли уровня 25(OH)D в сыворотке 30 нг/мл (средний уровень 39,11 нг/мл). Исследование показало эффективность применения 2000 МЕ колекальциферола, что может быть рекомендовано беременным женщинам с уровнем 25(OH)D < 30 нг/мл в сыворотке крови.

Ключевые слова: витамин D, колекальциферол, 25(OH)D, беременность, гестационные осложнения, кальций, новорожденный, невынашивание.

Evaluation of saturation of pregnant women with vitamin D in the application of different doses of colecalciferol

E.L.Khazova, V.A.Bart, I.E.Zazerskaya, E.N.Belyaeva

Summary

This article presents the results of a randomized prospective controlled study assessing the saturation of pregnant women with vitamin D deficiency with the original deficiency or a lack of 25(OH)D, the first blood sampling and randomization was produced at 12–16 weeks. Two groups of women who have been daily receiving colecalciferol in doses of 500 IU (Group 1, n = 45) and 2000 IU (group 2, n = 45) from first trimester until delivery was analyzed. Initial average level of 25(OH)D in all pregnant women had no significant difference (16,45 ng/ml and 16,5 ng/ml, respectively). None of women of first group reached the final level of 25(OH)D corresponding to the value of the norm; 95,55% of patients in group 2 (n=43) reached the level of serum 25(OH)D 30 ng/ml (mean level of 39,11 ng/ml). Research has shown the efficacy of colecalciferol intake in doses of 2,000 IU, which may be recommended for pregnant women with 25(OH)D serum < 30 ng/ml.

Key words: vitamin D, colecalciferol, 25(OH)D, pregnancy, gestational complications, calcium, infant, miscarriage.

Сведения об авторах

Хазова Елена Леонидовна – науч. сотр. НИИ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова. E-mail: kamisbi77@mail.ru.

Барт Виктор Александрович – канд. физ.-мат. наук, зав. НИИ математического моделирования ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Зазерская Ирина Евгеньевна – д-р.мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Беляева Екатерина Николаевна – науч. сотр. НИИ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ ФМИЦ им. В.А.Алмазова

Введение

Проблема дефицита и недостаточности витамина D является актуальной. Анализ исследований, проведенных в разных странах, свидетельствует о высоком уровне распространенности недостаточности витамина D, который составляет около 1 млрд человек в мире [1–4]. По данным когортных исследований распространенность дефицита витамина D в России составляет от 40 до 90%. Они подтвердили высокую распространенность гиповитаминоза D среди беременных женщин в средиземноморских регионах (50–65% в большинстве исследований) [5]. Результаты популяционного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), включавшего в себя определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у жителей Северной Америки в период 2002–2004 гг., показали, что недостаток и дефицит витамина D [25(OH)D < 75 нмоль/л] имели 50, 73 и 78% мужчин в возрасте 1–5, 20–49 и старше 70 лет соответственно. Аналогичные данные были получены и для женщин (56, 73 и 77% соответственно) [6]. Вместе с тем, по данным Института медицины, опубликованным в 2011 г., распространенность дефицита и недостатка витамина D у жителей США в общей популяции составила всего 8 и 24% соответственно. Однако по результатам многоцентровых исследований EURONUT-SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerted Action) и MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) даже при использовании одних и тех же нормативных значений средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови у жителей разных регионов отличался.

При оценке уровня обеспеченности витамином D в странах Европы получены неоднозначные данные. Так, M.Chal-

piou и соавт. в 1997 г. в рамках исследования SUVIMAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) продемонстрировали, что у жителей Франции в возрасте от 35 до 64 лет, проживающих в северных регионах, среднее содержание 25(OH)D в сыворотке ниже, чем у жителей юго-западного региона (43 и 94 нмоль/л соответственно). В то же время при обследовании кормящих женщин и их детей в Греции было выявлено, что, несмотря на проживание в регионе с высокой инсоляцией, у большого числа лиц, включенных в исследование, были диагностированы дефицит и недостаток витамина D. Наряду с этим итальянские исследователи продемонстрировали, что, несмотря на наличие высокого уровня 25(OH)D в крови у лиц, проживающих в южных регионах Италии, по сравнению со значением данного показателя у жителей севера Италии, у 30% женщин был выявлен тяжелый дефицит витамина D (ниже 25 нмоль/л). Вместе с тем у жителей Южной Европы уровень 25(OH)D крови был ниже (в среднем 20–30 нмоль/л), чем у жителей стран Северной Европы (40–50 нмоль/л). Тяжелый дефицит витамина D является распространенным среди женщин репродуктивного периода и их новорожденных в городах Турции. Отмечена положительная корреляция между уровнем 25(OH)D в материнской сыворотке и пуповиной крови (коэффициент корреляции 0,735, $p < 0,05$) [7].

Основной причиной дефицита витамина D в организме являются недостаточное пребывание на солнце, использование защитных кремов, нарушение диеты, возраст [2, 3, 8, 9].

Наличие недостаточного уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщины может привести к нежелательным последствиям, таким как прерывание беременности в I и

Таблица 1. Значения 25(ОН)D у беременных в I и III триместрах, нг/мл

Группы	Исходный уровень		Итоговый уровень	
	среднее	стандартное отклонение	среднее	стандартное отклонение
1-я (n=45)	16,45	4,1	19,48	4,7
2-я (n=45)	16,5	3,9	39,11	5,1

Таблица 2. Распределение значений 25(ОН)D в группах до и после лечения

Уровень 25(ОН)D, нг/л	1-я группа (n=45)		2-я группа (n=45)	
	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)	до лечения, n (%)	после лечения, n (%)
Дефицит (<20)	35 (77,78)	24 (53,33)	36 (80)	–
Недостаточность (21–30)	10 (22,22)	21 (46,67)	9 (20)	2 (4,44)
Норма (≥30)	–	–	–	43 (95,55)

II триместрах, развитие плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушений сократительной активности матки, увеличение частоты проведения кесарева сечения, развитие гестационного сахарного диабета, рождение маловесных детей [2, 3, 10–14]. Дефицит витамина D во время беременности приводит к нарушению кальциево-фосфорного обмена, остеопении в послеродовом периоде и увеличению риска переломов [8, 15, 16].

Имеются данные исследований, указывающие на возможную связь витамина D и метаболического синдрома: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, атерогенные дислипидемии. Механизмы, с участием которых осуществляются данные взаимосвязи, до сих пор окончательно не изучены. Достоверно известно, что в условиях дефицита витамина D риск развития этих патологических состояний выше, чем при нормальной концентрации 25(ОН)D [17]. Наличие ожирения может приводить к увеличению объема депо витамина D и уменьшению концентрации циркулирующего кальцидиола в крови [4].

Изучение распространенности дефицита витамина D имеет значение для предотвращения связанных с ним осложнений беременности. Представляет интерес изучение назначаемых доз колекальциферола у женщин Северо-Западного региона для оптимизации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и коррекции данных состояний.

Целью настоящего исследования является анализ применения разных доз витамина D на протяжении беременности.

Материалы и методы

Наше рандомизированное проспективное контролируемое исследование выполнено в клинко-диагностическом отделении Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова». Данная работа представляет собой анализ рандомизированных групп пациентов. Время включения в исследование – с сентября 2013 по июль 2014 г., в нем приняли участие 200 беременных женщин. В сроке 12–16 нед был произведен забор крови с последующим определением уровня 25(ОН)D. Затем 100 из них с уровнем 25(ОН)D < 30 нг/мл были рандомизированы на 2 группы. В течение беременности из каждой группы выбыли по 5 пациенток по причинам, не связанным с условием приема препарата. Критериями включения для пациенток обеих групп явилось следующее: подписание информированного согласия, беременность 12–16 нед, возраст 20–40 лет, уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл.

Критерии исключения из исследования:

- заболевания почек (хроническая почечная недостаточность);
- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- имеющиеся в анамнезе операции на органах желудочно-кишечного тракта;
- онкологические заболевания;
- псориаз;
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит);
- прием препаратов, которые влияют на усвоение витамина D (кортикостероиды, иммунодепрессанты, анти-

конвульсанты, антациды, содержащие алюминий, низкомолекулярные гепарины, нестероидные противовоспалительные препараты).

Женщины, получавшие колекальциферол в составе поливитаминовых комплексов в суточной дозировке 500 МЕ до родов, составили 1-ю группу (n=45). Средний возраст обследованных 29,5±0,4 года. Средний исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке составил 16,45, стандартное отклонение – 4,1.

Пациентки, получающие колекальциферол в суточной дозе 2000 МЕ в виде 500 МЕ в составе поливитаминового комплекса и 1500 МЕ в виде масляного раствора до родов, составили 2-ю группу (n=45). Средний возраст обследованных – 28,93±0,6 года. Средний исходный уровень 25(ОН)D в сыворотке составил 16,5, стандартное отклонение – 3,9.

Одновременно с применением медицинских препаратов пациентам была рекомендована диета, богатая кальцием и витамином D (печень, рыба, яйца, молочные продукты, грибы).

На протяжении беременности у каждой пациентки проводился забор крови для определения 25(ОН)D в сыворотке в сроке 12–16 нед (при включении в исследование) и через 6–8 нед, в 24–28, 34–36 нед. На протяжении всей беременности каждые 2 нед осуществлялись телефонные контакты, каждый месяц – встречи-контроль за количеством использованного колекальциферола. Женщины, которые не предоставляли использованные флаконы и блистеры, исключались из исследования.

Для оценки статуса витамина D в сыворотке крови определяют наиболее стабильную его форму – 25(ОН)D, так как период его полувыведения составляет 2–3 нед. Для определения 25-гидроксикальциферола – 25(ОН)D был использован электрохемилюминесцентный метод с использованием анализатора Architect 2000 на базе ЦКДЛ ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова».

Пациентки разделены на 3 нормативных класса градации по уровню концентрации 25(ОН)D в сыворотке:

- 1-й – дефицит витамина D при концентрации 25(ОН)D < 20 нг/мл;
- 2-й – недостаток витамина D при концентрации 25(ОН)D > 21 < 30 нг/мл;
- 3-й – норма витамина D при концентрации 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл.

При обработке данных использован статистический программный пакет Statistica 10 En (StatSoft, Inc.).

Результаты

При анализе полученных данных при включении в исследование средний уровень 25(ОН)D соответствует значению дефицита: 16,45 нг/мл в 1-й группе и 16,5 нг/мл – во 2-й (табл. 1). До начала приема препаратов колекальциферола характеристики групп были идентичны по среднему исходному уровню 25(ОН)D, возрасту, массо-ростовым показателям. Через 6–8 нед с момента включения в исследование не отмечено значимых изменений в показателях 25(ОН)D в сыворотке в обеих группах.

Через 20–25 нед от начала приема препаратов колекальциферола в 1-й группе (500 МЕ) число женщин с дефицитом уменьшилось почти вдвое (табл. 2). Остальная их часть

перешла из состояния дефицита в состояние недостаточности, тем самым улучшив свои показатели. Однако ни у одной из них уровень 25(OH)D не достиг состояния нормы.

В табл. 2 отражено резкое отличие показателей концентрации витамина D в исследуемых группах в динамике.

В результате проводимой терапии в течение беременности колекальциферолом в суточной дозе 2000 МЕ были показаны более высокие уровни насыщения организма витамином D. Получены результаты, доказывающие эффективность использования этой дозировки.

Гистограммы на рис. 1 наглядно демонстрируют усиление эффекта приема препарата в основной группе пациенток. Исходно концентрации не отличались (уровень значимости различия по тесту Стьюдента в начале приема: $p=0,9$ при равенстве дисперсий по F-критерию Фишера на уровне значимости $p=0,7$).

По истечении 25 нед основная группа значимо опережает контрольную по этому показателю (тест Стьюдента – $p<0,0001$; F-тест – $p>0,2$).

Важно отметить однородность всех сравниваемых групп во всех точках при всех примененных сравнениях (тест Колмогорова–Смирнова не отвергает нормальный тип распределений – $p>0,5$ во всех 4 возможных случаях), что обеспечивает корректность применения критерия Стьюдента.

Достаточно информативна совместная диаграмма рассеяния концентрации 25(OH)D до начала приема и через 20–25 нед в исследуемых группах (рис. 2).

Остальные 88 женщин не ухудшили свои показатели по насыщенности организма витамином D, а в основной массе улучшили их, что оказалось статистически значимым в обеих группах. Для сравнения изменения значений концентраций внутри каждой из групп применялся тест Стьюдента для зависимых выборок: $p<0,001$ и $p<0,0001$ для 1 и 2-й группы соответственно.

Отметим также равномерность прироста концентраций 25(OH)D в обеих группах наблюдения, что демонстрирует вытянутость формальных 95% эллипсов рассеяния обеих групп, расположенных параллельно стационарной линии, что показывает комплаентность.

Коэффициент автокорреляции Пирсона между значениями концентраций 25(OH)D в 1 и 2-й группах соответственно равен: $r=0,60$ и $r=0,86$.

Наконец, мы можем оценить эффект лечения по факту достижения нормы 30 МЕ пациентками через 25 нед. Точный критерий Фишера для таблицы сопряженности [45–0, 2–43] удостоверяет преимущество эффекта в 1-й группе на уровне значимости $p<0,0001$.

Обсуждение

На сегодняшний день необходимость применения профилактических доз витамина D не вызывает сомнения. В одних странах его принимают в виде поливитаминных комплексов, в других – в виде масляного или водного раствора колекальциферола. Выбор дозы по настоящее время остается дискуссионным.

Дефицит витамина D во время беременности приводит к повышению числа случаев преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, бактериального вагиноза, а также влияет на здоровье младенцев. Согласно рекомендациям, опубликованным в 2009 г., добавки витамина D у беременных должны быть со II триместра беременности в суточной дозе 800–1000 МЕ [18].

В литературе представлены данные об использовании при беременности более высоких суточных доз колекальциферола – 2000, 4000 МЕ [19]. Добавки витамина D 2000 и 4000 МЕ/сут оказались безопасными во время беременности. Прием препаратов витамина D 4000 МЕ/сут наиболее эффективен в оптимизации концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у матерей и их младенцев. Эти данные могут применяться к другим группам населения, в которых имеется дефицит витамина D [20]. Согласно данным Американской диабетической ассоциации добавки витамина D, начиная с 14 нед беременности, не улучшают уровень глюкозы. Тем не менее у женщин с исходным уровнем

Рис. 1. Совместные гистограммы динамики концентраций 25(OH)D в 1 и 2-й группах.

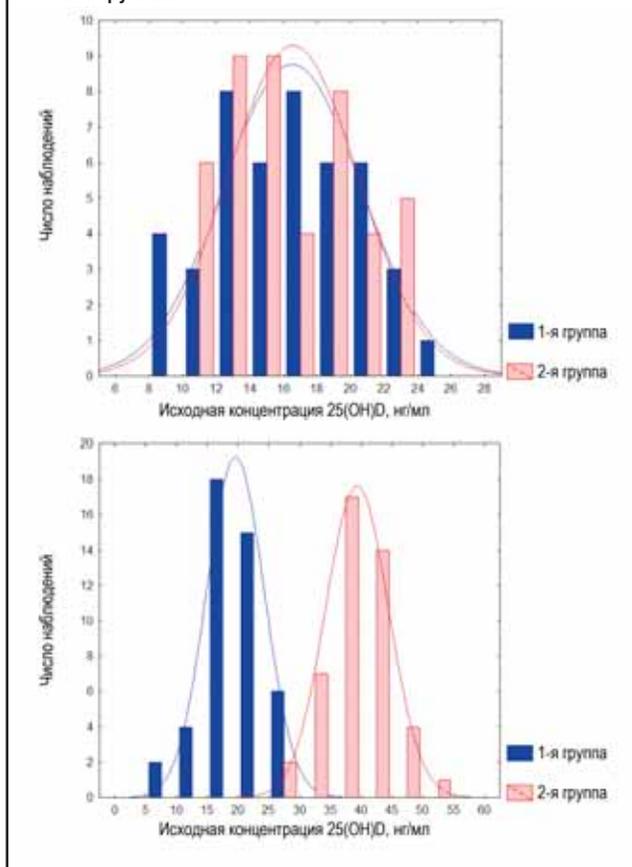
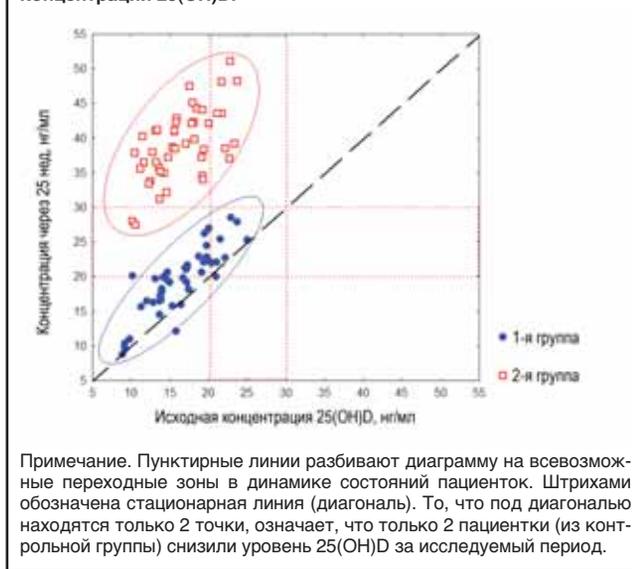


Рис. 2. Совместная диаграмма рассеяния исходной и итоговой концентраций 25(OH)D.



Примечание. Пунктирные линии разбивают диаграмму на всевозможные переходные зоны в динамике состояний пациенток. Штрихами обозначена стационарная линия (диагональ). То, что под диагональю находятся только 2 точки, означает, что только 2 пациентки (из контрольной группы) снизили уровень 25(OH)D за исследуемый период.

25(OH)D<32 нг/мл прием колекальциферола 5000 МЕ в день хорошо переносится и эффективен в предотвращении дефицита витамина D у новорожденных [5]. Критический обзор, посвященный гиповитаминозу D при беременности, подтверждает необходимость проведения дополнительных продольных и рандомизированных исследований, которые могут прояснить реальное воздействие дефицита витамина D во время беременности и определить преимущество добавок витамина D в снижении неблагоприятных исходов у матери и ребенка [7]. На юге Китая проведено проспективное исследование с участием 1953 беременных женщин, у которых в сроке 16–20 нед был про-

изведен забор биологических образцов на 25(OH)D. В дальнейшем его уровень был соотнесен с исходом беременности. Не было выявлено никаких существенных различий в уровне витамина D в большинстве случаев [21].

Согласно обзору, выполненному в ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова» в 2014 г., с целью профилактики осложнений беременности, послеродового периода и состояния плода, по данным современных авторов, безопасным может считаться ежедневное применение доз витамина D до 6000 МЕ [22]. На значение доз свыше 6000 МЕ требует лабораторного контроля 25(OH)D каждые 2–3 мес для исключения гипервитаминоза и предотвращения токсических эффектов. R.Heaney и соавт. в 2003 г. провели рандомизированное исследование с использованием высоких доз витамина D здоровыми мужчинами в течение 20 нед в зимние месяцы. Дозировки в разных группах составили 0, 25, 125 и 250 мкг (0, 1000, 5000, 10000 МЕ) соответственно. Основной целью исследования было оценить зависимость прироста 25(OH)D от перорального применения витамина D. Авторы рассчитали, что на каждый миллиграмм колекальциферола (витамина D₃) прирост 25(OH)D в сыворотке составляет 70 нмоль/л, и выявили примерную дозу витамина D для поддержания 25(OH)D на исходном уровне, которая составила 12,5 мг в день [23]. Содержание 25(OH)D коррелирует с содержанием витамина D в диете.

Настоящее исследование проведено в период с сентября по июнь у беременных, проживающих в Северо-Западном регионе, с исходно низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови в I триместре беременности. В результате выявлено значимое повышение его во 2-й группе (при ежедневном приеме 2000 МЕ колекальциферола) по сравнению с женщинами 1-й группы (суточная дозировка составила 500 МЕ).

Так, ни одна женщина из 1-й группы не достигла нормы, в то время как во 2-й группе большинство пациенток – 43 из 45 (95,55%) – достигли нормального состояния 25(OH)D.

Таким образом показано, что применение колекальциферола в суточной дозировке 2000 МЕ в течение беременности увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови в среднем в 2,45 раза. В группе женщин с суточной дозой приема 500 МЕ колекальциферола – в 1,2 раза.

В статье [24] коэффициент автокорреляции при условии однородности данных был интерпретирован как «память» признака в исследуемой группе во 2-й временной точке к своим значениям в 1-й точке. Вытянутость формальных 95% эллипсов рассеяния параллельно диагонали (см. рис. 1) и довольно большие значения коэффициента автокорреляции в обеих группах ($r=0,86$ в 1-й группе и $r=0,6$ – во 2-й) означают сохранение групповой структуры по отношению к исследуемому признаку.

Коэффициент корреляции между исходными значениями признака с их приращением $r=-0,19$ в группе 2000 МЕ незначимо отличается от 0 и достаточно мал, что в условии однородности данных также означает сохранение структуры значений за время исследования. Действительно, независимость прироста от начальных данных означает, что «усвоение» витамина было в среднем одинаковым для пациенток с сильно-, средне- или слабовыраженным его недостатком исходно.

Такая «модель свободного роста» позволяет говорить об отсутствии в обеих группах значимой реакции организма на прием колекальциферола в исследуемый период, что предполагает применение больших доз, чем исследуемые.

Исследование показало недостаточность применения только поливитаминных комплексов для беременных с дефицитом и недостаточностью 25(OH)D, количество которых составило 100%. Использование поливитаминных

комплексов может быть рекомендовано при уровне 25(OH)D ≥ 30 нг/мл.

Данное исследование показало эффективность применения суточной дозы 2000 МЕ колекальциферола, которая может быть рекомендована для дополнительного приема во время беременности при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл.

Литература

1. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2337–46.
2. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Collaboration*, 2012.
3. *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. 2011.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2009; 357: 266–81.
5. Karras SN. Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr* 2014.
6. Bess Dawson-Hughes and Robert Josse. *Vitamin D status in North America, Osteoporosis International*, 2010.
7. Parlak M. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014.
8. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Institute of medicine 2010.
9. *Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D*. Office of Dietary Supplements National Institutes of Health Bethesda, Maryland 20892 USA. 2009.
10. Dawodu A, Hollis BW. Cincimatti Children's Hospital Medical Center, Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, and Tawam Hospital (G.B.), Al-Ain, United Arab Emirates; and Department of Pediatrics (B.W.H.), Medical University of South Carolina. 2014.
11. Walker VP et al. Vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Research* 2009.
12. Forouhi NG, Luan J, Cooper A et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: The MRC Ely prospective study 1. *Diabetes* 2008.
13. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al. Correlation between vitamin D(3) deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 27–32.
14. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 678–84.
15. Gale CR et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008.
16. Wagner CL et al. *Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents*, Pediatrics, 2008.
17. Pinelli NR. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Glucose Intolerance Among Arab Americans; *Articles from Diabetes Care*, American Diabetes Association. 2010.
18. Weimert LS. Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review. *Maternal Child Health J* 2014.
19. Yap C. Vitamin d supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014.
20. Skowrońska-Jóźwiak E. Assessment of adequacy of vitamin D supplementation during pregnancy. *Ann Agric Environ Med* 2014.
21. Zhou J. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr* 2014.
22. Новикова Т.В., Зазерская И.Е. и др. Насыщенность организма витамином D и течение перинатального периода. *Обзор. Журн. акушерства и женских болезней*. 2014; LXIII; 3.
23. Heaney R et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2013; 74: 204–10.
24. Солнцев В.Н., Черкашин Д.В. Анализ корреляционной структуры факторов сердечно-сосудистого риска. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов». *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова*. 2010; 2: 217–8.