

Л. И. Зенько, В. Н. Сидоренко

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье отражены современная теория патогенеза преэклампсии, влияния дефицита кальция на развитие дисфункции эндотелия, развивающейся при преэклампсии. Представлены собственные данные о гипотетической схеме патогенеза преэклампсии при дефиците кальция у беременных, в которой нашли отражения перфузионные нарушения в органах-мишенях. Из указанных изменений в организме беременных, входящих в группу риска развития преэклампсии или при её наличии, следует рекомендовать изменение пищевого рациона, а также применение препаратов кальция с профилактической целью.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, кальций.

L. I. Zenko, V. N. Sidorenko

THE ROLE OF CALCIUM IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

The article reflects the modern theory of the pathogenesis of preeclampsia, the influence of calcium deficiency on the development of endothelial dysfunction that develops in preeclampsia. We present our own data on the hypothetical pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with calcium deficiency, which reflects perfusion disorders in target organs. Of these changes in the body of pregnant women who are at risk of developing preeclampsia or if it is present, it should be recommended to change the diet, as well as the use of calcium preparations for preventive purposes.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, preeclampsia, calcium.

Гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия являются одной из актуальнейших проблем современного акушерства и занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, а в ряде стран и материнской смертности [1, 2].

Сегодня известно более 30 различных теорий этиопатогенеза преэклампсии, но практически ни одна из них полностью не объясняет весь симптомокомплекс, развивающийся при данном осложнении беременности. Наиболее полной и актуальной теорией развития преэклампсии в настоящее время является теория эндотелиальной дисфункции (ЭД). Под понятием ЭД понимается патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между веществами с сосудорасширяющим, антитромбогенным и антимитогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [3] и веществами с сосудосуживающим, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы [4]. Эндотелий сосудов реагирует на разнообраз-

ные воздействия не только гибелью его клеточных элементов, но и способен изменять свой метаболизм, структуру и функциональные характеристики. В связи со значимостью и огромным разнообразием эндотелиальных функций, их изменение прямо влияет не только на состояние сосудистой стенки, но и на жизнедеятельность организма в целом. Поэтому нарушение нормального функционирования эндотелия (эндотелиальная дисфункция) является началом разнообразных патологических состояний и осложнений [5–7]. При артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии в основе нарушения гемодинамики и микроциркуляции в органах, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, также лежит генерализованная дисфункция эндотелия [8, 9]. Происходит спазм прекапилляров, артериол, мелких артерий, что вызывает повышение общего периферического сопротивления сосудов с дальнейшим развитием и прогрессированием артериальной гипертензии. В результате повреждения сосудистой стенки активизируется адгезивно-агрегационная функция

тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови, что ещё больше усугубляет перфузионно-диффузионную недостаточность в жизненно важных органах беременной и в системе «мать-плацента-плод» [10]. Перфузионные нарушения в первую очередь наблюдаются в тканях и органах с хорошо развитой системой микроциркуляции – почки, головной мозг, печень, сердце, сетчатка глаза, легкие, ЖКТ, так называемые органы-мишени, которые наиболее уязвимы при АГ, преэклампсии и эклампсии. Наиболее рано нарушения кровообращения начинают проявляться в почках, которые играют важную роль в регуляции артериального давления. Ухудшение почечного кровотока и снижения скорости клубочковой фильтрации приводит к увеличению продукции ренина юкстагломерулярными клетками (ЮГК) почечных клубочков, с последующим преобразованием ангиотензиногена, высвобождаемого печенью, в ангиотензин I, из которого, в свою очередь, под действием ангиотензин-превращающего фермента образуется ангиотензин II, который обладает мощным сосудосуживающим действием и стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости сосудов почечных клубочков и стенок почечных канальцев для макромолекул (в т.ч. белка) при одновременном нарушении их реабсорбции, вследствие чего развиваются клинические симптомы преэклампсии: гипертензия, протеинурия и могут быть отёки [11]. Симптомкомплекс преэклампсии может сочетаться с другими симптомами, свидетельствующими о нарушении органной перфузии в органах с развитой кровеносной системой, с формированием специфических клинических проявлений осложнения беременности [12–15]. При вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) появляются неврологические симптомы – головная боль, нарушение зрения, повышенная возбудимость и др., определяющие высокий риск возникновения эклампсии. Печень как орган с развитой ка-

пиллярной системой также в большей или меньшей степени вовлекается в процесс перфузионных нарушений и последующего развития тканевой гипоксии с нарушением функциональной активности органа [16, 17]. Наблюдается повышение активности печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и синтеза коагуляционных факторов с развитием коагулопатии, клинически проявляется болезненность в правом подреберье при пальпации, желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек, зуд кожи. Диспепсические симптомы, как результат ухудшения кровотока в органах ЖКТ, проявляющиеся болью в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, что часто служит причиной диагностических ошибок и неправильным выбором тактики ведения и лечения беременных. Перфузионные нарушения в плаценте приводят к изменению проницаемости сосудистой стенки, развитию гипоксии, ишемии в ткани плаценты, нарушению адаптации маточного кровотока к возрастающим потребностям растущего плода, которые являются причиной осложнений беременности – фетоплацентарной недостаточности, задержки развития, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [18]. В результате повреждения сосудистой стенки плодовые антигены попадают в кровь матери, образуют иммунные комплексы, которые накапливаются в крови, активируют компоненты комплемента, свертывающей системы и откладываются в эндотелии сосудов с последующим острым воспалением и повреждением сосудистой стенки. Иммунные комплексы также лучше откладываются в тканях и органах с хорошо развитой системой кровообращения, что ещё больше вызывает повреждение в органах-мишенях [10]. Степень тяжести органных поражений зависит от степени нарушения микроциркуляции и возникшей в результате этого степени тканевой гипоксии, от начальных дистрофических поражений вплоть до некроза [19, 20].

Понимание внутриклеточных молекулярных механизмов синтеза эндотелиальных ре-

лаксирующих факторов (EDRF), позволит выработать адекватную тактику в прогнозировании и профилактики ПЭ. Непосредственное участие в каскаде синтеза EDRF принимают участие Ca^{2+} , АТФ-Mg, полиненасыщенные жирные кислоты. Самый мощный из известных эндогенных вазодилаторов оксид азота образуется в результате метаболизма частично незаменимой аминокислоты L-аргинина с участием цитоплазматического фермента NO-синтазы посредством фосфоинозитидного пути передачи сигнала в клетках. Взаимодействие между внешним сигналом и его специфическим рецептором вызывает конформационные изменения последнего, следствием чего является активация мембранного стимулирующего G-белка, связанного с мембранным ферментом фосфолипазой C, которая расщепляет мембранный фосфолипид фосфотидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP_2) на два вторичных мессенджера: водорастворимый инозитолтрифосфат (IP_3) и липидорастворимый диацилглицерол (DAG). Гидрофильный IP_3 диффундирует в цитоплазму и вызывает освобождение кальция из внутриклеточного депо (эндоплазматический ретикулум, митохондрии) [21–24]. Активность IP_3 -рецепторов модулируется свободными жирными кислотами (арахидоновая кислота и другие полиненасыщенные жирные кислоты вызывают мобилизацию Ca^{2+} из IP_3 -чувствительных Ca^{2+} -депо) [25, 26]. Оставшийся в мембране DAG опосредует поток внеклеточного Ca^{2+} и активирует протеинкиназу C (ПКС), которая катализирует перенос фосфата с Mg^{2+} /АТФ на различные белковые субстраты, белок активируется, запускается цепь внутриклеточных реакций, и в конечном итоге возникает ответная реакция клетки. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} приводит к образованию комплекса Ca^{2+} -кальмодулин, который активирует NO-синтазу с образованием мощного вазодилатирующего фактора эндотелия-оксида азота [27–30]. DAG содержит в своем составе остаток арахидоновой кислоты. Образующаяся под воздействием фосфолипазы A_2 , арахидоновая кислота (АК) пред-

ставляет собой исходный материал для синтеза другого вазодилатора эндотелиального происхождения – простаглицлина (PGI_2) [34]. Внутриклеточная концентрация свободной АК очень мала, поэтому лимитирующей стадией биосинтеза PGI_2 является освобождение АК из фосфолипидов мембран [37], причем для каталитической активности фосфолипазы A_2 также необходим Ca^{2+} [38].

Кроме рецептор-опосредуемого механизма активации синтеза эндотелиального NO существует другой способ, проявляющийся при увеличении сдвига давления, создаваемого на стенки артерий потоком крови. При увеличении сдвига давления открываются каналы эндотелиальных клеток для ионов K^+ , что приводит к гиперполяризации и изменению электрического градиента, содействующего потоку Ca^{2+} внутрь клетки [39]. Таким образом, увеличение скорости потока крови приводит к увеличению сдвига давления и активации NO-синтазы, увеличению синтеза NO, вызывающего расслабление ГМК и уменьшение скорости потока крови. Всё это свидетельствует о том, что освобождение EDRF является важнейшим ауторегуляторным механизмом изменения диаметра сосудов при увеличении сдвига на стенку сосуда потоком крови [27]. А Ca^{2+} является основным вторичным мессенджером, участвующим в каскаде синтеза эндотелиальных релаксирующих факторов, как важного компенсаторно-приспособительного звена в поддержании физиологического состояния эндотелия и профилактике развития, прогрессирования АГ и преэклампсии. И в то же время высокий уровень внутриклеточного кальция может приводить к гибели клеток, так как Ca^{2+} не может подвергаться метаболическим превращениям, как другие посредники, поэтому его внутриклеточные концентрации жестко регулируются. Чтобы избежать создания высокой концентрации опасной для клетки, уровень свободного Ca^{2+} в покоящихся клетках поддерживается на очень низком уровне, в 1000–2000 раз меньше, чем концентрация его в наружной среде [41]. Активация мембранных рецепторов

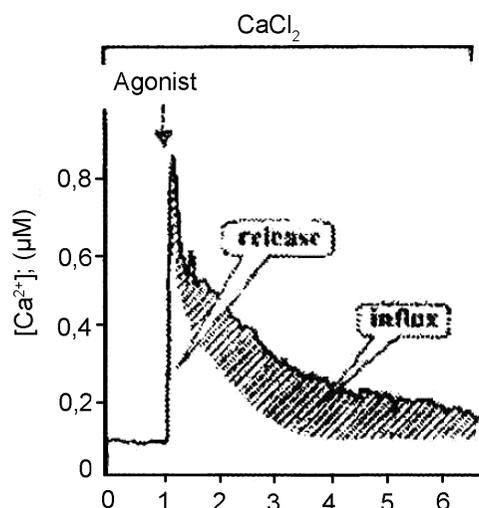


Рис. 1. Изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при активации мембранных рецепторов (по Zhu, Bimbaumer, 1998)

приводит к двухфазному увеличению кальция внутри клетки, вследствие мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо и входа по градиенту концентрации из наружной среды: кратковременный пик, связанный с мобилизацией Ca^{2+} из депо (release – от англ. высвободить) и выраженное длительное «плато», обусловленное входом Ca^{2+} из наружной среды (influx – от англ. приток) [28, 46].

По содержанию в организме кальций занимает третье место среди других катионов, уступая место натрию и калию. До 97 % всех запасов кальция находится в костной ткани в виде нерастворимых внеклеточных включений гидроксиапатита. Беременность приводит к «физиологическому дефициту» кальция: увеличение объема циркулирующей плазмы растет в течение всей беременности, наиболее интенсивно – во второй ее половине, сопряженная с этим процессом гемодилюция отражается на концентрации кальция в сыворотке крови [42], увеличение скорости клубочковой фильтрации обуславливает повышение экскреции кальция с мочой, начало интенсивной минерализации скелета плода и связанного с этим усиление трансплацентарного перехода кальция с 20–21 недели беременности.

Низкая концентрация кальция стимулирует рост АД также за счет повышения секреции

паратгормона (ПТГ) и синтеза ренина юкстагломерулярными клетками почечных клубочков, с последующим образованием ангиотензин 11, с мощным вазоконстрикторным действием и стимуляцией секреции альдостерона корой надпочечников. Повышение уровня ПТГ в циркулирующей крови у матери в ответ на гипокальциемию имеет компенсаторно-защитное действие, предупреждающее дальнейшее развитие кальциевой недостаточности в организме, усугубляющейся во 2 триместре беременности. В случае выраженной гипокальциемии у беременных в этот период, явления физиологического гиперпаратиреоза приводят к повышению уровня кальция в крови путем мобилизации его из костной ткани в кровяное русло, что обуславливает деминерализацию костной ткани и деструкции органического матрикса за счет активации деятельности остеокластов и подавления остеобластов. Так как предотвратить снижение содержания кальция во внеклеточной жидкости в условиях хронического дефицита кальция способна усиленная резорбция костей – ценой прогрессирующей остеопении [43]. Однако такое повышение уровня кальция в крови имеет временный характер и организм беременной женщины начинает испытывать ещё больший недостаток кальция [44]. Так как транзиторная гиперкальциемия снижает активность ПТГ и повышает уровень кальцитонина (КТ), который усугубляет гипокальциемию за счет подавления мобилизации кальция из костей вследствие уменьшения резорбции костной ткани и усиления выведения кальция и фосфатов почками, а также уменьшения выработки в почках активного метаболита витамина D, контролирующего усвоение кальция в организме [45].

На основании представленных данных о механизмах внутри и внеклеточных эффектов кальция в организме беременной в условиях его дефицита нами предложена гипотетическая схема развития эндотелиальной дисфункции при АГ и преэклампсии (схема 1).

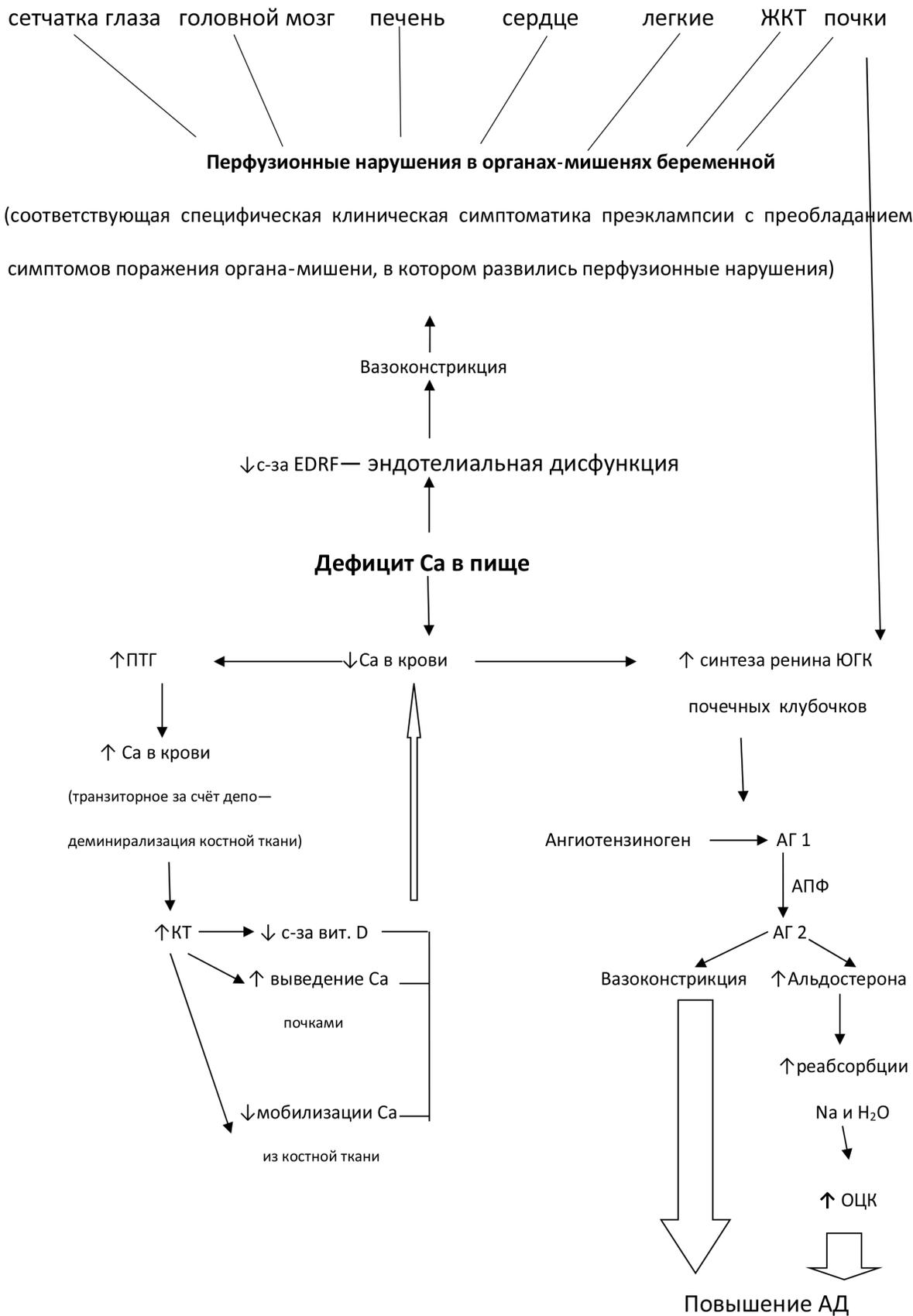


Схема 1. Гипотетическая схема патогенеза АГ и преэклампсии при дефиците кальция у беременных (Сидоренко В. Н., Зенько Л. И.)

Таким образом, к настоящему времени имеются разноречивые данные ранних и отдаленных эффектов Са на здоровье потомства и нормальное течение беременности. Обобщенные в настоящей статье мировые данные, а также собственные исследования демонстрируют тесную связь между низким значением сывороточного кальция и повышенным риском развития преэклампсии. Отсутствие достаточно ясных представлений о регуляции обмена кальция в организме и его внутриклеточных молекулярных механизмах сигнализации диктует необходимость дальнейшего изучения влияния кальция на физиологическое течение беременности. Разработанная нами гипотетическая схема патогенеза АГ и преэклампсии позволит направить усилия на разработку маркеров преэклампсии на доклинической стадии и схем профилактического лечения.

Литература

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–137.
2. Khan K. S., Wojdyla D., Say L., Gulmezoglu A. M., Van Look P. F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9516): 1066–1074.
3. Flammer A. J., Luscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 1005–13.
4. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 1005–23.
5. Лукша Л. С., Лобанок Л. М. Функциональная роль эндотелия сосудов. Физиологические аспекты. Журнал международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике. 1999; 2: 3–10. [Luksha L. S., Lobanok L. M. The Functional role of the vascular endothelium. Physiological aspect. *Journal of international reviews on medical technologies and medical practice.* 1999; 2: 3–10. (in Russian)]
6. Стенина О. И., Захарова О. С., Бобрышев И. В., Репин В. С. Журнал итоги науки и техники. Москва. 1989. Т. 38: 89–123. [Stenina O. I., Zakharova O. S., Bobryshev I. V., Repin V. S. *Journal of results of science and technology.* Moscow. 1989. Vol. 38: 89–123. (in Russian)]
7. Сидоренко В. Н., Буланова К. Я., Лобанок Л. М. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов плаценты при гестозе. Труды IV международной научно-практической конференции. Витебск. 2006. 214–217 с. [Sidorenko V. N., Bulanova K. Ya., Lobanok L. M. Features of the functional state of the placental vascular endothelium during gestosis. *Proceedings of the IV international scientific and practical conference.* Vitebsk, 2006, 214–217 p. (in Russian)]
8. Айламазян Э. К., Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Журнал акушерства и женских болезней. 1998; 62(1): 19–23. [Aylamazyan E. K., Zainulina M. S., Petrishchev N. N. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 1998; 62(1): 19–23. (in Russian)]
9. Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Журнал акушерства и женских болезней. 1997; 62(1): 59–62. [Zainulina M. S., Petrishchev N. N. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 1997; 62(1): 59–62. (in Russian)].
10. Алешкин В. А., Ложкина А. Н., Загородная Э. Д. Иммунология репродукции. Чита; 2004. 79 с. [Aleshkin V. A., Lozhkina A. N., Zagorodnaya E. D. *Immunology of Reproduction.* Chita; 2004. 79 s. (in Russian)]
11. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R. W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014; 12 (2): e14098
12. Савельева Г. М., Краснопольский В. И., Стрижаков А. Н. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): 5–9. [Savelyeva G. M., Krasnopol'sky V. I., Strizhakov A. N. and oth. What classification of gestosis (preeclampsia) should the doctor follow in his daily work. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2013; 62(1): 5–9. (in Russian)]
13. Герасимович Г. И. Преэклампсия как осложнение артериальной гипертензии при беременности. Журнал здравоохранение. 2019; 5: 16–28. [Gerashimovich G. I. Preeclampsia as complication of hypertension in pregnancy. *Healthcare.* 2019; 5: 16–28. (in Russian)]
14. Belinda J. Hypertension in pregnancy: A comprehensive update. *Cardiol. Rev.* 2010; 18(4): 178–89.
15. Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф., Субханкулова А. Ф. Артериальная гипертония у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(2): 16–20. [Volchkova N. S., Subhankulova S. F., Subhankulova A. F. Arterial hypertension in pregnant women: pathogenesis, classification, treatment approaches. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2010; 3(2): 16–20. (in Russian)]
16. Цхай В. Б., Яметова Н. М., Домрачева М. Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11(1): 49–55. [Tskhai V. B., Ametov N. M., Domracheva M. J. the Modern theory of the pathogenesis of preeclampsia. The problem of functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11(1): 49–55. (in Russian)]

17. Захарова Т. Г., Петрова М. М. Артериальная гипертензия у беременных. Москва: Огни; 2015. 112 с. [Zakharova T. G., Petrova M. M. Arterial hypertension in pregnant women. Moscow: Ognii; 2015. 112 p. (in Russian)]
18. Сидоренко В. Н., Лобанок Л. М., Можейко Л. Ф. Констрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2007. 51(5): 110–113. [Sidorenko V. N., Lobanok L. M., Mozheyko L. F. Constrictor effects of placental vessels in pregnancy complicated by gestosis. Reports of the National Academy of Sciences of Belarus. 2007. 51(5): 110–113. (in Russian)]
19. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 4–9. [Saveleva G. M., Shalina R. I., Kurzer M. A. et al. Eclampsia in early obstetrics. Obstetrics and gynecology. 2010; 6: 4–9. (in Russian)]
20. Доброхотова Ю. Э., Макарова О. В., ред. Клинические лекции по акушерству. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 544 с. [Dobrokhotova Yu. E., Makarova O. V., ed. Clinical lectures on obstetrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 544 p. (in Russian)]
21. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Метаболизм фосфоинозитидов и формирование кальциевого сигнала в клетках. Цитология. 1992; 34 (10): 26–44. [Krutetskaya Z. I., Lebedev O. E. the Metabolism of phosphoinositides and the formation of a calcium signal in the cells. Cytology. 1992; 34 (10): 26–44. (in Russian)]
22. Berridge M. J., Irvine R. F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. Nature. 1984; 312: 315–321.
23. Berridge M. J., Irvine R. F. Inositol phosphates and cell signaling. Nature. 1989; 341: 197–205.
24. Семенова С. Б., Киселев К. И., Можяева Г. Н. Кальциевые каналы низкой проводимости в плазматической мембране макрофагов: активация инозитол (1, 4, 5)-трифосфатом. Российский Физиологический Журнал им. И. М. Сеченова. 1998; 84(5–6): 417–425. [Semyonova S. B., Kiselev K. I., Mozhaeva G. N. Kaltsiyevy channels of low conductivity in the plasma membrane of macrophages: activation of Inositol (1, 4, 5) – triphosphate. I. M. Sechenov Russian journal of Physiology, 1998; 84(5–6): 417–425. (in Russian)]
25. Ramanadham S., Gross R., Turk J. Arachidonic acid induces an increase in the cytosolic calcium concentration in single pancreatic islet beta cells. Bioch. Biophys. Res. Com. 1992; 184: 647–653.
26. Wolf B. A., Turk J., Sherman W. R., Mc Daniel M. L. Intracellular Ca²⁺ mobilization by arachidonic acid. Biol. Chem. 1986; 261: 3501–3511.
27. Secombe J. F., Scaff H. V. Vasoactive factors produced by the endothelium: physiology and surgical implications. Austiv: R. G. Landes Company, 1994. 137 p.
28. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л. С. Механизмы внутриклеточной сигнализации: Монография. Санкт-Петербург; 2003. 208с. [Krutetskaya Z. I., Lebedev O. E., Kurilova L. S. Mechanisms of intracellular signaling: Monograph. Saint Petersburg; 2003. 208 p. (in Russian)]
29. Авдонин П. В., Ткачук В. А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. Москва; 1994. 288 с. [Avdonin P. V., Tkachuk V. A. Receptors and intracellular calcium. Moscow; 1994. 288 p. (in Russian)]
30. Babcock D. F., Herrington J., Goodwin P. C., Park Y. B., Hille B. 1997. Mitochondrial participation in the intracellular Ca²⁺ network. J. Cell Biology. 136: 833–844.
31. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Арахидоновая кислота и ее продукты: пути образования и метаболизма в клетках. Цитология. 1993; 35 (11/12): 3–35. [Krutetskaya Z. I., Lebedev O. E. arachidonic acid and its products: ways of formation and metabolism in cells. Cytology. 1993; 35 (11/12): 3–35. (in Russian)]
32. Irvine R. F. How is the level of free arachidonic acid controlled in mammalian cells. J. Biochem. 1982; 204: 3–16.
33. Dennis E. A. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A₂. J. Biol. Chem. 1994; 269: 13057–13060.
34. Griffith T. M. Exper. Physiol. 1994. V. 79. P. 873–913.
35. Ефимов А. С. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. – 1-е изд. – К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2007. – С. 105–106. – 360 с. [Efimov A. S. Small encyclopedia of endocrinologist. – 1st ed. – K.: Medkniga, DSG Ltd, Kiev, 2007. – P. 105–106. – 360 p. (in Russian)]
36. Савельева Г. М. Акушерство. М.: Медицина, 2000. 816 с. [G. M. Savel'eva. Obstetrics, Moscow: Meditsina, 2000, 816 P. (in Russian)]
37. Майкл Ф. Холик, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс. Патология костной ткани и нарушения минерального обмена. Внутренние болезни. М.: Медицина, 1997. Т. 9. С. 348–371. [Michael F. Holick, Stephen M. Crane, John T. Potts. Pathology of bone tissue and mineral metabolism disorders. Internal diseases, Moscow: Meditsina, 1997, Vol. 9, pp. 348–371. (in Russian)]
38. Сатимова Л. А. Обеспеченность витамином D и фосфорно-кальциевый обмен в системе мать-плацента-плод. Вопросы охраны материнства и детства. 1984. Т. 29, № 10. С. 65. [Satimova L. A. Vitamin D availability and phosphorus-calcium metabolism in the mother-placenta-fetus system. Maternal and child health issues. 1984. Vol. 29, No. 10. P. 65. (in Russian)]
39. Broadus A. E., Stewart A. E. The parathyroids: Basic and Clinical Concepts. Eds. Bilezikian J. P., Marcus R., Levine M. A. New York: Raven Press, 1994. P.309.
40. Zhu X., Birnbaumer L. 1998. Calcium channels formed by mammalian trp homologues. News Physiol. Sci. 13: 211–217.

Поступила 23.11.2020 г.