

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА I ТИПА НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ВИТАМИНА D(OH).

Д.С. СУДАКОВ¹, Т.В. НОВИКОВА², О.С. БИБКОВА³, О.В. ГАЛКИНА⁴, И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ*

¹ к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

² н. с. НИЛ репродукции и здоровья женщины НИИ перинатологии и педиатрии ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова», Санкт-Петербург;

³ аспирант кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

⁴ к.б.н., зав. лабораторией биохимического гомеостаза организма НИИ Нефрологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

⁵ д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ перинатологии и педиатрии, заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова», Санкт-Петербург

Во время беременности уровень инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-1) увеличивается и в III триместре значительно превышает значения I триместра. Достоверное его повышение отмечено с 22–24 недели беременности. Корреляционный анализ выявил наличие умеренной отрицательной связи между уровнем ИФР-1 во II триместре и МПК дистального отдела предплечья ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Также была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем ИФР-1 и маркером остеосинтеза – остеокальцином во II и III триместрах беременности ($r = 0,46$, $p < 0,05$ и $r = 0,41$, $p < 0,05$ соответственно). Сделан вывод о влиянии ИФР-1 на процессы ремоделирования костной ткани длинных трубчатых костей при беременности. Вероятно, под влиянием ИФР-1 происходит усиление синтеза костного матрикса, что при недостаточном потреблении кальция может сопровождаться снижением МПК в этих отделах.

Ключевые слова: беременность, остеопения, ремоделирование костной ткани, витамин D, ИФР-1, паратиреоидный гормон.



ВВЕДЕНИЕ

Изменения, происходящие в процессах ремоделирования костной ткани, являются одним из механизмов сохранения стабильного уровня кальция в плазме крови. Механизм усиления остеорезорбции включается в работу при недостаточном поступлении кальция с пищевыми продуктами. Недостаточное потребление кальция с пищей во время беременности существенно увеличивает частоту развития остеопении у родильниц [1]. Регуляция кальциевого обмена и ремоделирования костной ткани обеспечиваются рядом гормонов. Ведущая роль в этой регуляции отводится паратиреоидному гормону (ПТГ) и метаболитам витамина D. При беременности активность этих гормонов может претерпевать существенные изменения [1, 2].

Изменения ПТГ при беременности по данным литературы достаточно противоречивы: от уменьшения его уровня на 10–30% до значительного повышения [15]. Имеет место теория физиологического гиперпаратиреоза при беременности, основанная на отмеченном повышении концентрации ПТГ в ответ на снижение кальция сыворотки крови во II триместре беременности [3]. Другие авторы указывают, что уровень ПТГ остаётся в пределах нормальных значений [14, 20].

Другим важным агентом, регулирующим кальциевый обмен и ремоделирование костной ткани, является витамин D. Это прогормон, из которого в печени и почках образуются активные метаболиты. Сначала под влиянием 25-карбоксилазы печени, активность которой возрастает при повышении концентрации кальция, образуется кальцифедиол – 25(OH)D₃. А затем 25(OH)D₃ под влиянием 1-альфа-гидроксилазы, вырабатываемой преимущественно в почках, превращается в кальцитриол – 1,25(OH)₂D₃. В кишечнике 1,25(OH)₂D₃ стимулирует образование кальцийсвязывающего белка кальбидина, при участии которого

происходит абсорбция кальция. За счёт создания оптимальной концентрации кальция в плазме крови 1,25(OH)₂D₃ усиливает минерализацию костной ткани. Кальцитриол вызывает уменьшение синтеза коллагена, но увеличивает образование остеокальцина и остеоопонтина. Также он усиливает образование цитокинов и факторов роста, ускоряющих остеорезорбцию за счёт стимулирования остеокластов. Повышение скорости метаболических процессов облегчает обмен запасов кальция и фосфора с внеклеточным пулом. Состояние запасов витамина D в организме отражает уровень 25(OH) D₃ в сыворотке крови [1, 2].

Существенный интерес представляет влияние на процессы ремоделирования костной ткани при беременности инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-1), который представляет собой полипептид, состоящий из 70 аминокислотных остатков. ИФР-1 синтезируется как прогормон, состоящий из A, C, B, D и E полипептидных цепей [7, 10]. Полностью сформированный ИФР-1 структурно гомологичен инсулиноподобному фактору роста II типа и инсулину. В организме ИФР-1 секретируется печенью и другими тканями, оказывая митогенное и метаболическое воздействие на ближайшее окружение мест синтеза по паракринному механизму [10–12]. Синтез ИФР-1 стимулируется гормоном роста и зависит от многих факторов, включая полноценное питание [6, 7, 10, 13, 19, 22]. Имеются доказательства важной роли ИФР-1 в регуляции процессов ремоделирования костной ткани [7, 10, 22]. Во время беременности уровень ИФР-1 увеличивается [10]. Wilson D.M. и соавторы [23] сообщают, что концентрация ИФР-1 в крови беременных женщин в III триместре значительно выше, чем у небеременных. Nailor K.E. и соавторы [24] отмечают значительное повышение концентрации ИФР-1 к III триместру беременности по сравнению

* e-mail: zazera@mail.ru

с базальным уровнем. Увеличение ИФР-1 в данном исследовании было ассоциировано с повышением маркеров костного обмена, увеличением минеральной плотности (МПК) кортикальной кости и уменьшением МПК трабекулярной кости в послеродовом периоде.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние инсулиноподобного фактора роста I типа на показатели костного обмена при физиологической беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 35 беременных женщин, группу сравнения составили 40 здоровых небеременных женщин, родившихся в Санкт-Петербурге или Ленинградской области. Возраст пациенток в обеих группах был от 20 до 33 лет. Возраст пациенток основной группы составил $26,23 \pm 0,59$ года, средний ИМТ – $24,1 \pm 0,7$ кг/м². Возраст пациенток группы сравнения составил $26,5 \pm 0,5$ года, средний ИМТ – $20,97 \pm 0,4$ кг/м². Все пациентки в анамнезе имели своевременное менархе и регулярный менструальный цикл. В исследование не включались женщины с клиническими проявлениями недостаточной функции яичников в анамнезе, наличием заболеваний, являющихся причиной вторичного остеопороза, принимающие лекарственные препараты, влияющие на процессы ремоделирования костной ткани.

Исследование уровня ПТГ, ИФР-1 и 25(ОН)D3 и биохимических маркеров ремоделирования костной ткани (костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) и остеокальцина (ОК), β -изомера С-терминального телопептида коллагена I типа (β -СТТК) производили у всех пациенток основной группы трижды при сроках беременности 10-12 недель, 22-24 недели и 34-36 недель и всем пациенткам группы сравнения однократно. Исследование маркеров ремоделирования костной ткани, ПТГ, ИФР-1 и 25(ОН)D3 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd. (IDS) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США).

Измерение МПК произведено всем пациенткам на 4–6 сутки послеродового периода методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с помощью двухэнергетического рентгеновского денситометра Lunar фирмы GE Medical Systems LUNAR (США). Для оценки степени снижения МПК применяли Z-критерий.

Оценка количества потребляемого кальция производилась исходя из количества кальция, содержащегося в про-

дуктах питания и поливитаминах. Суточное потребление кальция с пищей рассчитывалось по формуле:

Суточное потребление кальция (мг) = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг

Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование выявило у 51,4% родильниц остеопению хотя бы в одном отделе скелета, что в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения (30%). Частота остеопении в разных отделах скелета у родильниц на 4–6 сутки послеродового периода и в группе сравнения представлена на рис. 1. В поясничном отделе позвоночника остеопения встречалась в 2,3 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В дистальном отделе предплечья остеопения встречалась в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В проксимальном отделе бедра остеопения в основной группе и в группе сравнения встречалась почти с одинаковой частотой (11,4% и 10% соответственно). Последующий анализ изменений биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и гормональных факторов на протяжении беременности проводился в зависимости от уровня МПК в послеродовом периоде. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: подгруппу 1 составили 17 беременных, у которых в послеродовом периоде значения МПК находились в пределах нормальных значений, подгруппу 2 составили 18 человек, у которых после родов была диагностирована остеопения хотя бы в одном отделе скелета.

Проведённый анализ показал, что в подгруппе женщин с остеопенией среднее потребление кальция было ниже 1000 мг и составило 961 ± 26 мг/сут. В подгруппе родильниц с нормальной МПК среднее потребление кальция составило 1291 ± 32 мг/сут. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой умеренной связи между уровнем потребления кальция и значениями МПК в дистальном отделе предплечья ($r = -0,4$; $p < 0,05$), проксимальном отделе бедра ($r = -0,52$, $p < 0,05$) и поясничном отделе позвоночника ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

В своем исследовании мы определяли содержание одного из производных витамина D – кальцифедиола, которое на протяжении беременности соответствовало норме (табл. 1). Были выявлены статистически значимые различия значений 25(ОН)D3 между подгруппами лишь в I триместре беременности: в подгруппе 1 составили $44,6 \pm 2,7$ нг/мл, а в подгруппе 2 составили $37,3 \pm 2,6$ нг/мл ($p \leq 0,05$). Во II–III триместрах существенных различий выявлено не было (табл. 2).

Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани демонстрировали усиление на протяжении беременности как остеосинтеза, так и остеорезорбции (табл. 1). Активность КЩФ на протяжении беременности возрастала, при этом были выявлены различия в динамике её нарастания в подгруппах беременных (табл. 2). В подгруппе 1 активность КЩФ достигала максимума только в III триместре. В подгруппе 2 активность КЩФ уже во II триместре нарастала в 2,1 раза ($p < 0,05$). Активность КЩФ во II триместре в подгруппах различалась в 2,8 раза ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал умеренную отрицательную связь между уровнем КЩФ во II триместре беременности и значениями МПК дистального отдела предплечья ($r = -0,36$; $p < 0,05$), проксимального отдела бедра ($r = -0,37$; $p < 0,05$) и пояснич-

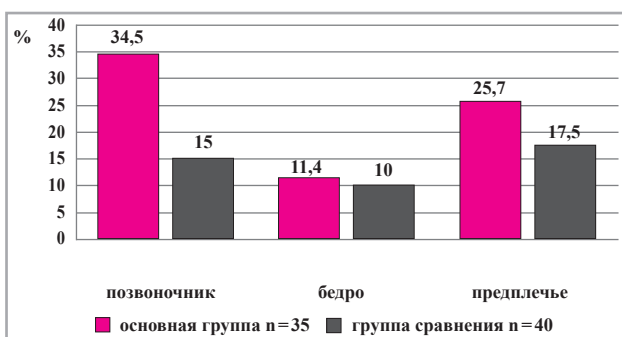


Рис. 1. Частота остеопении в основной группе и в группе сравнения

ного отдела позвоночника ($r=-0,48$; $p<0,05$). Концентрация в крови ОК, являющегося маркером остеосинтеза, заметно снижалась во II триместре беременности, а в III триместре вновь повышалась примерно до прежнего уровня (табл. 1). Динамика изменения концентрации ОК в обеих подгруппах имеет сходный характер с группой в целом (табл. 2). Но в подгруппе с остеопенией средние значения ОК во II триместре были выше. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие умеренной отрицательной связи между уровнем ОК во II триместре беременности и значениями МПК дистального отдела предплечья ($r=-0,40$; $p<0,05$) и пояс-

ничного отдела позвоночника ($r=-0,40$; $p<0,05$). Концентрация в крови маркера остеорезорбции β -СТТК на протяжении I-II триместров беременности практически не меняется (табл. 1). В III триместре отмечено значимое повышение концентрации β -СТТК до $0,65\pm 0,03$ нг/мл ($p<0,05$), что свидетельствует в пользу усиления остеорезорбции. Динамика изменения концентрации β -СТТК в подгруппах основной группы носила сходный характер с изменениями в группе в целом (табл. 2). Уровень маркера остеорезорбции β -СТТК в обеих подгруппах возрастал на протяжении беременности и в III триместре достоверно превышал уровень I триместра в 1,4 раза ($p<0,05$).

Значения ПТГ на протяжении беременности приведены в табл. 1. Не было установлено значимых изменений уровня ПТГ на протяжении всех трёх триместров беременности, как не было выявлено и существенных различий в подгруппах беременных (табл. 2). Это ещё раз подтверждает несостоятельность теории физиологического гиперпаратиреозидизма при беременности и указывает на то, что резкое увеличение ПТГ при беременности следует считать патологическим.

Наше исследование выявило, что во время беременности уровень ИФР-1 увеличивается и в III триместре значительно превышает значения I триместра (табл. 1). Достоверное его повышение отмечено с 22–24 недели беременности. Корреляционный анализ выявил наличие умеренной отрицательной связи между уровнем ИФР-1 во II триместре и МПК дистального отдела предплечья ($r=-0,35$, $p<0,5$). Также была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем ИФР-1 и маркером остеосинтеза ОК во II и III триместрах беременности ($r=0,46$, $p<0,05$ и $r=0,41$, $p<0,05$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1948 г. F. Albright и E.C. Reifenshtein [8], основываясь на работах M. Bodansky и V.B. Duff, 1939 г. [9], объяснили наблюдаемые ими случаи развития остеопороза при беременности физиологическим усилением функции паратиреоидных желез при беременности. Усиление работы паратиреоидных желез считали ответом на снижение в результате

гемодилюции концентрации кальция крови, а также усилением их кровоснабжения [4, 21]. При оценке изменений значений ПТГ на протяжении беременности нами не было получено данных в пользу усиления интенсивности работы паратиреоидных желез. Уровень ПТГ на протяжении беременности оставался примерно на одном и том же уровне и не отличался от его значения в группе здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Не было выявлено и отличий в динамике ПТГ в подгруппах беременных, выделенных по уровню потребления кальция в сутки. Полученные в результате исследования данные не подтверждают теорию физиологического гиперпаратиреозидизма при беременности и согласуются с литературными данными последних лет [17–18], свидетель-

Таблица 1.
Значения биохимических показателей ремоделирования костной ткани и гормональных факторов в основной группе и в группе сравнения

Показатели	Основная группа			Группа сравнения
	I триместр	II триместр	III триместр	
КЩФ Ед/л	$5,1\pm 0,6$	$7,4\pm 1,5$	$8,1\pm 1,8$	$4,6\pm 0,3$
ОК нг/мл	$13,3\pm 0,5$ $pI-II<0,05$	$9,3\pm 0,3$ $p<0,05$ $pII-III<0,05$	$14,0\pm 0,6$	$12,4\pm 0,5$
β -СТТК нг/мл	$0,46\pm 0,03$	$0,49\pm 0,02$ $pII-III<0,05$	$0,65\pm 0,03$ $p<0,05$ $pI-III<0,05$	$0,44\pm 0,03$
ПТГ пг/мл	$24,5\pm 2,5$	$24,6\pm 2,7$	$23,4\pm 1,9$	$27\pm 2,6$
25(ОН) D3 нг/мл	$41,4\pm 2,1$	$42,3\pm 3,9$	$46,8\pm 4,7$ $p<0,05$	$36,4\pm 1,8$
ИФР-1 нг/мл	$219,1\pm 15,5$ $pI-II<0,05$	$290,7\pm 26,7$ $p<0,05$ $pII-III<0,05$	$449,4\pm 31,4$ $p<0,05$ $pI-III<0,05$	$220,4\pm 23,3$

Примечание: p – достоверность различий с группой сравнения; $pI-II$ – достоверность различий между I и II триместрами; $pII-III$ – достоверность различий между II и III триместрами; $pI-III$ – достоверность различий между I и III триместрами беременности.

Таблица 2.
Значения биохимических показателей ремоделирования костной ткани и гормональных факторов в послеродовом периоде

Маркеры	Нормальная МПК N=17			Остеопения N=18		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
ОК нг/мл	$12,7\pm 0,6$ $pI-II<0,05$	$8,8\pm 0,4$	$14,1\pm 1,0$	$13,8\pm 0,7$ $pI-II<0,05$	$9,7\pm 0,5$	$13,9\pm 0,9$
КЩФ Ед/л	$5,1\pm 0,7$ $pI-II<0,05$	$3,8\pm 0,6$ $p^*<0,05$ $pII-III<0,05$	$11,8\pm 3,3$ $p^*<0,05$ $pI-III<0,05$	$5,1\pm 1,0$ $pI-II<0,05$	$10,7\pm 2,6$ $p^*<0,05$ $pII-III<0,05$	$4,6\pm 0,9$ $p^*<0,05$
β -СТТК нг/мл	$0,44\pm 0,04$ $pI-II-н/д$	$0,49\pm 0,03$ $pII-III<0,05$	$0,63\pm 0,04$ $pI-III<0,05$	$0,49\pm 0,05$ $pI-II-н/д$	$0,49\pm 0,03$ $pII-III<0,05$	$0,67\pm 0,05$ $pI-III<0,05$
ПТГ пг/мл	$22,5\pm 2,3$	$24,2\pm 3,7$	$26,1\pm 2,3$	$26,3\pm 4,3$	$25,0\pm 4,0$	$20,9\pm 2,5$
25(ОН) D3 нг/мл	$44,6\pm 2,7$	$43,4\pm 6,0$	$46,5\pm 6,5$	$37,3\pm 2,6$	$41,2\pm 5,3$	$47,1\pm 6,8$
ИФР-1 нг/мл	$230,3\pm 23,1$	$238,6\pm 16,3$ $p^*<0,05$ $pII-III<0,05$	$417,9\pm 37,1$ $p^*<0,05$ $pI-III<0,05$	$204,1\pm 18,8$ $pI-II<0,05$	$333,6\pm 50,6$ $p^*<0,05$ $pII-III<0,05$	$491,3\pm 53,1$ $p^*<0,05$ $pI-III<0,05$

Примечание: p^* – достоверность различий между подгруппами; $pI-II$ – достоверность различий между I и II триместрами; $pII-III$ – достоверность различий между II и III триместрами; $pI-III$ – достоверность различий между I и III триместрами беременности.

ствуя о том, что резкое увеличение ПТГ при беременности следует считать патологическим.

Полученные нами данные в отношении 25(ОН)D3 показали, что его уровень в сыворотке крови находился на достаточно высоком уровне и был выше, чем в группе сравнения, нарастал на протяжении беременности. Столь высокие значения уровня 25(ОН)D3 входят в некоторое противоречие с последними данными ряда отечественных и зарубежных авторов, показавших большую распространённость дефицита витамина D [5]. Вероятным объяснением данного факта может служить достаточно малая выборка пациентов, участвовавших в нашем исследовании, и их большая приверженность приёму поливитаминных препаратов («Витрум Пренатал форте» и «Элевит Пронаталь»), содержащих достаточное количество витамина D.

Проведённое исследование показало влияние уровня ИФР-1 на процессы ремоделирования костной ткани при беременности. Было выявлено нарастание на протяжении беременности концентрации ИФР-1: его концентрация в III триместре более чем в 2 раза превышала её значения в I триместре и в группе сравнения. Это согласуется с данными литературы [10, 23, 24]. Было выявлено наличие отрицательной корреляционной связи во II триместре беременности между значениями ИФР-1 и концентрацией ОК. Эти данные свидетельствуют в пользу наличия связи между уровнем ИФР-1 и скоростью ремоделирования костной ткани при беременности. Также проведённый корреляционный анализ выявил наличие умеренной отрицательной связи между уровнем ИФР-1 во II триместре и МПК дистального отдела предплечья ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Таким образом, можно сказать, что ИФР-1 является одним из тех гормональных факторов, которые оказывают влияние на скорость и направленность процессов ремоделирования костной ткани при беременности. ИФР-1 усиливает рост трубчатых костей в длину. Вероятно, при недостаточном потреблении кальция с пищей синтез костного матрикса происходит с недостаточной минерализацией. По нашему представлению, именно этим фактом мы можем объяснить взаимосвязь между высоким уровнем ИФР-1 во II и III триместре беременности и наличием у этих женщин остеопении в дистальном отделе предплечья в послеродовом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое исследование показало влияние ИФР-1 на процессы ремоделирования костной ткани длинных трубчатых костей при беременности. Вероятно, под влиянием ИФР-1 происходит усиление синтеза костного матрикса, что при недостаточном потреблении кальция может сопровождаться снижением МПК в этих отделах.

SUMMARY

During pregnancy the levels of IGF-I increase and in III trimester exceed greatly the values of I trimester. Its significant increase is noted from 22–24 weeks of pregnancy. Correlation analysis revealed a moderate negative correlation between the level of IGF-I in II trimester and distal forearm BMD ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Also a moderate positive correlation between the level of IGF-I and a marker of bone synthesis osteocalcin in the II and III trimesters of pregnancy was revealed ($r = 0,46$, $p < 0,05$ and $r = 0,41$, $p < 0,05$, respectively). Conclusions: IGF-I effects bone remodeling of long bones during pregnancy. It is probable that under the influence of

IGF-I synthesis of bone matrix is increased, which in the presence of low calcium intake may be associated with reduced BMD at these bone sites.

Keywords: pregnancy, osteopenia, bone turnover, vitamin D, IGF-I, parathyroid hormone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. // СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 240 с.
2. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: пер. с англ. / – М.: БИНОМ, 2007. – 336 с.
3. Танаков А. И., Айламазян Э. К. Обмен кальция во время беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 4. – С. 31–37.
4. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – N 12. – С.17–23.
5. Acute metabolic effects and half-lives of intravenously administered insulin-like growth factors I and II in normal and hypophysectomized rats / Zapf J., Hauri C., Waldvogel M. [et al.]. // Clin. Invest. – 1986. – Vol.77. – P.1768–1775.
6. Baxter R.C., Martin J.L., Beniac V.A. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P.11843–11848.
7. Daughaday E., Rotwein P. Insulin like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations // Endocrin. Rev. – 1989. – Vol.10. – P.68–91.
8. Insulin-like factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures / Canalis E., Centrella M., Burch W. [et al.] // J. Clin Invest. – 1989. – Vol.83. – P.60–65.
9. Insulin-like growth factor I support formation and activation of osteoclasts / Mochizuki H., Hakeda N., Wakatsuki N. [et al.] // Endocrinology. – 1992. – Vol.131. – P.1075–1080.
10. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation / Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Lee P.D.K. [et al.] // J. Pediatr. – 1986. – Vol.109. – P.428–433.
11. Kovac C. S. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 2001. – Vol. 86, N 6. – P. 2344–2348.
12. Kovac C. S., Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2006. – Vol. 35. – P. 21–51.
13. Kovac C.S., Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // Endocrinol. Metab. Clin. N. A. – 2006. – Vol.35. – P.21–51.
14. Kovac, C.S. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation // J Clin. Endocrinol. Metabol. – 2001. – Vol 86, N 6. – P.2344 – 2348.
15. Lee P.D.K., Rosenfeld R.G. Clinical utility of insulin-like growth factor assays // Pediatrician. – 2003. – Vol.14. – P.154–161.
16. Osteoporosis in pregnancy and lactation / Sferrazza S. [et al.] // Acta Medica Mediterranea. – 2005. – Vol. 21. – P. 115–119.
17. Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein: a report of two cases / Anai T., Tomiyasu T., Arima K. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 1999. – Vol. 25, N 1. – P.63–77.
18. Rechler, M. Insulin-like growth factor binding proteins. // Vit. Horm. – 1993. – Vol.47. – P.1–114.
19. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover / Naylor K.E., Iqbal P., Fledelius C. [et al.] // J Bone Miner Res. – 2000. – Vol.15. – P.129–137.
20. Vitamin D status measurement, interpretation and clinical application. / Hollick M.F. Annals of Epidemiology – 2009 – 19 P.73–8.
21. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy/ Clinical Endocrinology 2009;70(5):685–90.
22. Additional information on registered trial. Effects of vitamin D supplement before, during and after pregnancy on complications, birth weight and bone mineral density during lactation (gravita). Rasmussen 2009 Rasmussen G. ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) (accessed 17August 2010).