

Nucl. Med. Commun. 2006;27 (9):715–21.

14. Leroy S., Adamsbaum C., Marc E. et al. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics*. 2005;116(5): 1261–1263.

15. Leroy S., Romanello C., Galetto-Lacour A. et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J. Pediatr*. 2007;150 (1): 89–95.

16. Pecile P., Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007;20 (1): 83–87.

17. Hellerstein S. Acute urinary tract infection--evaluation and treatment. *Curr. Opin. Pediatr*. 2006;18(2): 134–138.

18. Старовойтова Е. В. Значение уровня прокальцитони-

нина крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2007.

19. Stolz D., Bingisser R. Procalcitonin test can reduce antibiotic use in COPD. *J. Fam. Pract.* 2007;56 (4): 273.

20. Schuetz P., Christ-Crain M., Wolbers M. et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv. Res.* 2007;7 (1): 102.

21. Muller B., Harbarth S., Stolz D. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2007; 710.

© Коллектив авторов, 2007

С.О. Ключников, Е.С. Гнетнева, Н.Л. Нечаева

ВИТАМИН А И β-КАРОТИН: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра детских болезней № 3 РГМУ, Москва

Трудно найти ребенка, особенно младшего возраста, который хоть раз в год не перенес бы острое респираторное заболевание. Именно в процессе сложного взаимодействия между макроорганизмом и множеством вирусно-бактериальных ассоциаций постепенно формируется иммунная система. Степень ее реактивности нередко становится наиболее значимым условием, определяющим характер последующей заболеваемости ребенка. Усилия многих ученых, практических врачей и организаторов здравоохранения направлены на разработку и реализацию методов повышения резистентности организма ребенка, профилактику различных заболеваний. Одним из весьма эффективных способов профилактики является вакцинация [1].

Достаточно хорошо известно, что дети с разным исходным состоянием здоровья имеют различные особенности иммунных реакций, что во многом определяет и изменения в поствакцинальный период. Анализ клинических проявлений поствакцинального периода свидетельствует о том, что основной проблемой является развитие различных инфекций или обострение фоновых заболеваний у ребенка после прививки. По данным НИИ детских инфекций Росздрава, осложненное течение поствакцинального периода достоверно чаще развивается у часто болеющих детей (37,8%), при отягощенном аллергоанамнезе (20,9%), при поражениях ЦНС, тогда как у здоровых детей не превышает 2,1% [2].

Фундаментальные научные исследования свидетельствуют о принципиальной роли в состоянии здоровья организма генетических факторов. Хорошо известны и не менее значимы так называемые «предрасполагающие» факторы, в том числе осложненное течение внутриутробного периода (гипоксия), искусственное вскармливание, социальные, неблагоприятные экологические условия и др. Скрупулезному описанию этих обстоятельств посвящены многие десятки и даже сотни диссертационных исследований [3].

Среди предрасполагающих факторов особое значение сегодня приобретает нерациональное питание. Не вызывает сомнений, что условием, способствующим развитию целого ряда заболеваний, может оказаться дефицит какого-либо жизненно важного микронутриента. Так, многочисленными исследованиями, выполненными в различных странах на протяжении последних десятилетий, убедительно доказана роль витамина А в целом ряде физиологических процессов организма человека: острота зрения, клеточный рост и дифференцировка, эмбриогенез, иммунный ответ. Витамин А принимает участие в синтезе стероидных гормонов (включая прогестерон), сперматогенезе, является антагонистом гормона щитовидной железы – тироксина [4, 5].

Витамин А относится к жирорастворимым витаминам и включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А-спирт, витамин А₁, аксерофтол); дегидро-ретинол (витамин А₂); рети-

наль (ретинол, витамин А-альдегид); ретинолевая кислота (витамин А-кислота); эфиры этих веществ и их пространственные изомеры.

Из пищи витамин А поступает в организм в виде ретинола (продукты животного происхождения) и каротиноидов (растительные продукты). Каротиноиды содержатся в растениях, некоторых грибах и водорослях и при попадании в организм способны превращаться в витамин А. К ним относятся α -, β -каротин, лютеин, ликопен, зеаксантин и др. Всего известно порядка 500 каротиноидов. Наиболее известный каротиноид – β -каротин. Он является провитамином, который в результате окислительного расщепления в печени превращается в витамин А [4].

Среди источников животного происхождения витамина А (75% поступлений) наибольшее значение имеют рыбий жир, печень, икра, молоко, сливочное масло, маргарин, сметана, творог, сыр, яичный желток.

К растительным источникам витамина А (25% поступлений в организм) относятся зеленые и желтые овощи (морковь, тыква, сладкий перец, шпинат, брокколи, зеленый лук, зелень петрушки), бобовые (соя, горох), персики, абрикосы, яблоки, виноград, арбуз, дыня, шиповник, облепиха, черешня; травы (люцерна, листья бурачника, корень лопуха, кайенский перец, фенхель, хмель, хвощ, ламинария, лимонник, коровяк, крапива, овес, петрушка, мята перечная, подорожник, листья малины, клевер, плоды шиповника, шалфей, толокнянка, листья фиалки, щавель).

Несмотря на столь внушительный перечень источников актуальность проблемы дефицита витамина А во многом определяется тем, что его содержание суммарно во всех производимых на Земле продуктах питания недостаточно для обеспечения физиологических потребностей мирового населения. Необходимо отметить, что, даже несмотря на обязательное обогащение массовых продуктов питания ретинолом и регулярное использование значительной частью населения пищевых добавок с этим витамином или его предшественником (β -каротином), в США при среднедушевом потреблении витамина А 1000 мкг в день субклинический дефицит этого микронутриента далеко не редкость [6].

По данным В.А. Underwood [7], ежегодно недостаточность витамина А становится причиной потери зрения от 250 000 до 500 000 детей дошкольного возраста, около 100 млн детей при отсутствии клинических признаков острого дефицита страдают из-за недостаточности данного витамина, которая имеет существенное значение и в большей подверженности к инфекционным заболеваниям и осложненному их течению. Принимая во внимание заключения экспертов ВОЗ на Специальной Сессии Генеральной Ассамблеи ООН (UNGASS), была поставлена задача одновременно осуществления массовой вакцинации и профи-

лактики дефицита микронутриентов (витамина А, железа и йода) к 2010 г. [цит. по 2]. О целесообразности подобного подхода свидетельствуют результаты исследований Hanekom W.A. et al. [8], доказавших эффективную стимуляцию иммунного ответа даже у ВИЧ-инфицированных детей именно при одновременной вакцинации против кори и применении витамина А.

Наиболее значимыми причинами возникновения гиповитаминоза А являются следующие:

- недостаточное содержание витамина А в пище, особенно в зимне-весенний период;
- несбалансированное питание (дефицит белков нарушает усвоение витамина А);
- ограничение потребления жиров;
- заболевания печени и желчевыводящих путей;
- заболевания поджелудочной железы, кишечника;
- значительные резекции тонкой кишки, синдром мальабсорбции;
- недостаточное потребление витамина Е.

Типичными клиническими проявлениями дефицита витамина А являются следующие:

- гемералопия (ночная или «куриная» слепота вследствие дистрофических изменений сетчатки и зрительных нервов);
- ксерофтальмия (сухость конъюнктивы, образование на ней белесоватых непрозрачных бляшек);
- кератомалация (изъязвление роговицы);
- гиперкератоз (дистрофические изменения эпителия кожи, слизистых оболочек и кожных желез – сухость, шелушение и бледность кожи, ороговение волосяных фолликулов; атрофия потовых и сальных желез и др.);
- общее недомогание и слабость;
- склонность к гнойничковым заболеваниям кожи, инфекционным поражениям органов дыхания (риниты, бронхиты, пневмонии), мочеотделения (пиелонефриты, циститы), желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, диспепсии).

Формирование вторичной недостаточности витамина А наблюдается и при многих заболеваниях, в частности доказано ее развитие у детей при различных гастроэнтерологических заболеваниях: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дискинезии желчевыводящих путей и др. [7, 9].

Дефицит витамина А ухудшает состояние врожденного иммунитета, препятствуя нормальной регенерации мукозальных барьеров, поврежденных инфекцией, и уменьшая активность нейтрофилов, макрофагов и клеток-киллеров. Витамин А требуется и для адаптивного иммунитета. В частности, дефицит витамина А уменьшает антитело-индуцированный ответ. Эти изменения в мукозальной регенерации и иммунной функции, возможно, объясняют высокую смертность, отмеченную у витамин А-дефицитных новорожденных, детей младшего возраста и беременных женщин во многих странах [5, 10].

Наряду с этим необходимо учитывать, что в случаях избытка витамина А могут развиваться тяжелые токсические нарушения. Так, при острой интоксикации ретинолом диагностируется повышение внутричерепного давления, отек диска зрительного нерва, потеря аппетита, сонливость, раздражительность, тошнота, рвота, повреждение печени, боли в животе, головная боль, скотома, светобоязнь и десквамация. При хронических токсических реакциях, которые могут наблюдаться у детей при дозах выше 100 000 МЕ в сутки, типичны следующие проявления: тошнота и рвота, усталость, сонливость, слабость, астения, головная боль, выбухание родничка, потеря аппетита, воспаленные, потрескавшиеся рот и губы, раздражительность, атаксия, головокружение, сухость кожи, увеличение давления цереброспинальной жидкости, алопеция, гепатомегалия, болезненность мышц, зуд, кровоизлияния и др. [14].

Учитывая риск развития вышеперечисленных состояний целесообразно использовать в качестве источника ретинола его предшественника – β -каротина. Принципиальным преимуществом β -каротина является его способность накапливаться в депо, превращаясь под воздействием ферментов в печени и кишечнике в витамин А лишь в определенных количествах, необходимых организму на каждом этапе его функционирования. При этом β -каротин не обладает токсическим действием, характерным при избытке или передозировке витамина А, и в то же время является одним из самых активных антиоксидантов.

Неферментативную антиоксидантную защиту организма обеспечивают витамины С, Е и β -каротин, которые инактивируют на разных уровнях высоко токсичные формы кислорода, непрерывно образующиеся в процессе нормальной жизнедеятельности любой клетки. При подавляющем числе заболеваний количество токсичных форм кислорода резко возрастает. При этом точки действия антиоксидантов различны. Так, витамин Е наиболее активен в отношении перекисей липидов, в прерывании цепных реакций окисления в мембранах. В свою очередь он участвует в превращении β -каротина в витамин А.

Витамин С обладает особенно высокой активностью по отношению к гидроксилрадикалу и свободным радикалам на поверхности липидных мембран. Он может восстанавливать β -каротин и витамин Е. β -каротин, наряду с инактивацией на разных уровнях активных форм кислорода, способен восстанавливать окисленную форму витамина Е, сам же может быть восстановлен витамином С.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что низкий уровень β -каротина может рассматриваться как фактор риска развития онкологических заболеваний, в частности злокачественных поражений легких, желудка, мочевого пузыря и шейки матки. Предполагается, что условия дефицита данного ингредиента способствуют

недифференцированному перерождению в первую очередь эпителиальных клеток [7].

По своей природе каротиноиды выполняют две основные функции: выступают как дополнительные пигменты при фотосинтезе и играют роль фотопротекторов. Обе эти функции возможны вследствие полиеновой структуры каротиноидов, которая позволяет молекулам адсорбировать свет и предотвращать накопление синглетного кислорода и свободных радикалов. Иммунокомпетентные клетки весьма чувствительны к оксидативному стрессу, при этом для их эффективной работы и осуществления межклеточных взаимоотношений, опосредуемых через мембраносвязанные рецепторы, требуется четкое функционирование всех механизмов. Окисляясь богатыми полиненасыщенными жирными кислотами клеточные мембраны теряют способность к интегрированности и не могут эффективно проводить сигнал внутрь клетки и, как следствие, выполнять присущие им функции.

Принимая во внимание рецепторную теорию, механизм действия β -каротина, осуществляемый через его метаболиты (витамин А и ретиноевую кислоту), реализуется через специфические ядерные рецепторы. К числу ретиноидных рецепторов относятся рецепторы к стероидным гормонам, витамину D₃, тиреоидным гормонам, некоторым простагландинам, фактору пролиферации пероксисом. Этим перечнем в определенной степени могут быть объяснены некоторые клинические признаки, наблюдаемые при гиповитаминозе А [5].

Влияние витамина А на пролиферацию и дифференцировку клеток связано со способностью увеличивать количество клеточных субпопуляций, начавших репликацию ДНК. Важным свойством также является способность воздействовать на функциональное состояние системы кожной лимфоидной ткани, которая участвует в регуляции иммунной реактивности организма в целом.

Подтверждением данного положения могут служить данные рандомизированного, двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования в Танзании, включавшего 687 детей в возрасте 6 мес – 5 лет, госпитализированных с диагнозом «пневмония». Прием витамина А в составе комплексной терапии позволил достоверно (на 42%) снизить смертность детей. Проводившие данную работу американские ученые пришли к заключению, что дополнительный прием витамина А – дешевое средство снижения смертности детей, особенно в развивающихся странах, где отмечается высокая распространенность дефицита данного микронутриента [8].

β -каротин проявляет себя и как «истинный» иммуностимулятор, повышающий иммунный потенциал организма независимо от вида антигенов при первичных и вторичных экспериментальных иммунодефицитах. Описано дозозависимое антианафилактическое действие при местном применении, противоаллергическое и противовоспалительное.

тельное – при ингаляционном введении. Механизмы фармакологического эффекта могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью *in vitro* в отношении лимфоцитов и торможением функциональной активности тромбоцитов [5]. Высказывается предположение, что для β -каротина, наряду с иммуотропной, характерна и антиатеросклеротическая активность [11]. Антиоксидантный эффект витамина А и особенно β -каротина позволяет использовать их в качестве средств профилактики и лечения онкологических заболеваний, в частности, препятствуя повторному появлению опухоли после операций.

По данным НИИ гриппа РАМН, среди часто болеющих детей, принимавших препараты β -каротина, не только снижается частота ОРВИ, но и сокращается продолжительность заболевания, уменьшается выраженность клинической симптоматики, значительно реже развиваются осложнения. Одним из объяснений можно рассматривать возможность стимуляции β -каротином выработки интерферона (IFN) иммунокомпетентными клетками. Механизм действия β -каротина, осуществляемый через его метаболиты – витамин А и ретиноевую кислоту, реализуется через специфические ядерные факторы, в частности IFN-регулируемый фактор 1. Изначально последний был идентифицирован как транскрипционный фактор, связанный со специфическими ДНК-последовательностями, и обнаружен в генах, регулируемых IFN. Благодаря последующим исследованиям было предположено, что экспрессия IFN-регулируемого фактора 1 является одним из механизмов, с помощью которого IFN и ретиноевая кислота могут перекрестно регулировать антиопухольный и противовирусный ответ.

В результате изучения влияния β -каротина на иммунный статус детей было показано, что он значительно увеличивал активность НК-клеток. Авторы предприняли ряд исследований для выяснения возможных механизмов, лежащих в основе этого действия. На культуре мононуклеарных клеток крови были оценены уровни выработки ИЛ2, 12, IFN α , играющих большую роль в защите организма от вирусных и бактериальных инфекций. При этом прямой корреляции между введением β -каротина и продукцией этих цитокинов выявлено не было. Однако известно, что эффект β -каротина на усиление активности НК-клеток обусловлен тем, что он снижает выработку простагландина E_2 , который в свою очередь является супрессором НК-клеток. Доказано также, что β -каротин существенно увеличивает липополисахарид-индуцированную продукцию TNF α (фактор некроза опухоли), что может свидетельствовать об усилении активности НК-клеток. Такие цитотоксические лимфокины, как TNF α , могут проникать в клетки-мишени, не используя рецептор-опосредованные механизмы и участвовать в деградации ДНК. Другим механизмом усиления функции

НК-клеток может быть активация клеточного лизиса, которая осуществляется через выброс ионов Ca^{2+} или посредством привлечения протеин-киназы C, что приводит к апоптозу [12, 13].

Поскольку клеточно-опосредованный иммунный ответ инициируется антиген-презентирующими клетками, было исследовано влияние β -каротина на функционирование моноцитов, которые являются основными антиген-презентирующими клетками. Необходимым условием для работы этих клеток является экспрессия МНС II (основной комплекс гистосовместимости) молекул, которые присутствуют на большинстве моноцитов. Антигены, попадая в организм человека, взаимодействуют с моноцитами и дендритными клетками. В результате доминирующий эпитоп антигена экспрессируется совместно с молекулами МНС II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Поскольку сила иммунного ответа индивидуальна и, как было показано Janeway et al. [14], пропорциональна и проценту МНС II-позитивных моноцитов, и плотности этих молекул на клеточной поверхности, логично предположить, что β -каротин может усиливать иммунный ответ, увеличивая экспрессию этих молекул на поверхности клеток. Также адгезия клеток важна для развития первичного иммунного ответа и, как было показано, взаимодействие пар молекул антиген – ICAM-1 на лейкоцитах является необходимым условием для стимуляции иммунного ответа.

В двойном слепом исследовании был изучен эффект β -каротина у взрослых, получавших 15 мг в день в течение 26 дней, на экспрессию молекул МНС II и на некоторые адгезионные молекулы. В результате обнаружено значительное увеличение уровня β -каротина в плазме и процента моноцитов, экспрессирующих молекулы МНС II, HLA-DR и адгезионные молекулы ICAM-1 и LFA-3. Эти результаты позволяют предположить, что добавление в пищу β -каротина усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ за достаточно короткий период времени [15].

Иной механизм иммуномодуляции предположительно состоит в том, что в чувствительных к оксидативному стрессу клетках иммунной системы наблюдается уменьшение экспрессии поверхностных рецепторов. Также продукция реактивных форм кислорода фагоцитами может повреждать собственные клетки, если они не защищены антиоксидантами. Поэтому, проявляя выраженные антиоксидантные свойства, β -каротин может усиливать интеграцию мембранных компонентов и увеличивать экспрессию поверхностных молекул. Кроме того, изменения в продукции эйкозаноидов также могут влиять на экспрессию поверхностных мембранных молекул. Один из важнейших эйкозаноидов, синтезируемых моноцитами и макрофагами, – простагландин E_2 – обладает ярко выраженными иммуносупрессивными функциями: ингибирует экспрессию МНС II. Поскольку β -каротин подавляет генерацию продуктов арахидоновой кислоты, он

таким образом может усиливать иммунный ответ, ингибируя выработку простагландина E_2 .

β -каротин не растворяется в воде, а его масляные растворы имеют очень низкую концентрацию (не более 0,1%). Поэтому усвоение β -каротина из таблетированных препаратов и масляных растворов существенно зависит от содержания жиров в диете и состояния системы пищеварения.

Среди представленных на отечественном рынке антиоксидантных комплексов наиболее эффективным средством, позволяющим восполнить запасы β -каротина в организме, давно и заслуженно считается препарат Веторон (и его вариант – Веторон-Е). Отличительной особенностью данного препарата является то, что он представляет собой водную микроэмульсию β -каротина (концентрация 2%), витаминов Е и С. Водорастворимость обеспечивает высокую степень усвоения активных веществ, а синергизм антиоксидантных компонентов – эффективность защиты клеточных структур от действия активных форм кислорода [16].

Рекомендации по применению водного раствора β -каротина в составе комплексной терапии, реабилитации и профилактики были отработаны в результате специальных исследований в офтальмологии, дерматологии и иммунологии [11, 17–19].

Несмотря на то что Веторон не относится к лекарственным препаратом, тем не менее с данным

комплексом проводились разноплановые клинические испытания, которые убедительно доказали эффективность β -каротина. Исследования проводились в ведущих медицинских научных центрах: Научный центр здоровья детей РАМН, ЦНИИ туберкулеза, ОНЦ им. Н.Н. Блохина и др. [20, 21]. За 10 лет испытаний и активного использования препарата в лечении, профилактике и реабилитации взрослых и детей не отмечено каких-либо фактов побочного действия, негативных взаимодействий с лекарственными средствами и передозировок.

В частности, в проведенном на кафедре педиатрии РМАПО открытом клиническом исследовании переносимости и безопасности водорастворимой формы β -каротина при его применении у 134 детей в возрасте от 1 до 7 лет в организованных коллективах токсических или каких-либо других неблагоприятных эффектов отмечено не было [22].

Особого внимания требуют так называемые часто болеющие дети (ЧБД). Для данной категории детей важное значение приобретает повышение неспецифической сопротивляемости организма, так называемая неспецифическая профилактика. Неспецифическая профилактика включает в себя целый комплекс мероприятий, трудоемка, но является щадящей и безопасной для организма ребенка и в конечном счете эффективной. К основным компонентам неспецифической профилактики у

ЧБД относятся нормализация режима дня; закаливающие процедуры; полноценное, богатое белками и витаминами питание; назначение витаминно-минеральных средств, адаптогенов, иммуномодуляторов и антиоксидантов. При выборе данных профилактических средств следует отдавать предпочтение наиболее безопасным, имеющим низкий риск развития аллергических и других побочных эффектов [3, 16].

Для эффективной неспецифической профилактики ЧБД рекомендуется назначать β -каротин в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность, в течение 1–2 месяцев, а затем переходить на дозы, близкие к физиологической потребности. Курсы профилактического приема целесообразно периодически повторять. Даже при длительном приеме β -каротина не наблюдается каких-либо побочных эффектов. Препараты β -каротина показаны и при комплексном лечении ОРВИ и других острых заболеваний у данной категории детей с целью уменьшения проявлений синдрома интоксикации, повышения эффективности основного лечения, снижения риска осложнений и побочного действия лекарств [22].

Использование β -каротина у ЧБД наряду с дозозависимым клиническим эффектом приводит к иммуномодулирующему эффекту, который прояв-

ляется, по данным Плаксина В.А. [16], в снижении уровня Т-лимфоцитов и сывороточного IgA при стимуляции функциональной активности фагоцитирующих клеток периферической крови.

Сочетанное применение β -каротина и аскорбиновой кислоты позволяет в 2 раза снизить потребность в антигистаминных препаратах у детей, страдающих атопическим дерматитом. При этом предупреждается повышение аллергенспецифического и общего IgE, снижается аллергенспецифическая назальная, кожная реактивность, наблюдается оптимизация процессов перекисного окисления липидов [18]. В диссертационной работе Веркович Н.В. [17] наряду с достижением на фоне приема Веторона у детей раннего возраста баланса в клеточном звене иммунитета, даже при тяжелых формах атопического дерматита, отмечалась тенденция к сокращению средней продолжительности рецидивов, а при повторных курсах β -каротина – достоверное снижение индекса SCORAD.

Таким образом, применение водорастворимой формы β -каротина показано при различных заболеваниях в качестве антиоксидантного, противоаллергического и иммуностимулирующего средства, не вызывающего каких-либо токсических или иных побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002: 318.
2. Коровина Н.А. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей. Ковров: БЭСТ-В, 1996.
3. Демин В.Ф., Ключников С.О., Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Лекции по педиатрии, РГМУ, Том 5 «Болезни органов дыхания». М., 2005.
4. Тутельян В.А. и др. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002.
5. Утешев Д.Б. Изучение влияния бета-каротина на некоторые звенья иммунного воспаления в эксперименте. Автореф. дис. докт. мед. наук. Купавна, 1999.
6. European food and nutrition policies in action. WHO Regional Publications, European Series, 73. 1998: 170.
7. Underwood B.A. Vitamin A in human nutrition: public health considerations. The retinoids: biology, chemistry, and medicine. Eds. Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. 2nd ed. Raven Press, New York, 1994: 211–227.
8. Hanekom W., Gildengorin G. Serum retinol, the acute phase response and the apparent misclassification of vitamin A status in the National Health and Nutrition Examination survey. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 72(5): 1170–1178.
9. Абдулкеримова Х.З. Обеспеченность витаминами и бета-каротином детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и пути ее коррекции. Автореф. дис. канд. мед. наук, 2000.
10. Stephensen C.B. Ann. Rev. Nutr. 2001.
11. Погабало А.В. Иммунотропная активность природного карнитин-токоферолового комплекса. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
12. Santos M.S., Gaziano J.M., Leka L.S. Beta-carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: an investigation of the role of cytokines. Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68(1): 164–170.
13. Vujanovic N.L., Nagashima S., Herberman R.B., Whiteside T.L. Nonsecretory apoptotic killing by human NK cells. J. Immunol. 1996; 157: 1117–1126.
14. Janeway C.A., Bottomly K., Babich J. et al. Quantitative variation in Ia antigen expression plays a central role in immune regulation. Immunology Today. 1984; 5: 99–104.
15. Доценко В.А., Литвинова Е.В., Зубцов Ю.Н. Диетическое питание. Справочник. СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «Олма-Пресс», 2002: 47–48.
16. Плаксин В.А. Влияние синтетического β -каротина на клинико-иммунологические параметры часто болеющих детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. Архангельск, 1998.
17. Веркович Н.В. Иммунал и Веторон в комплексной терапии детей первых трех лет жизни, больных атопическим дерматитом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.
18. Данилычева И.В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии поллинозов водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимотефы в сочетании с бета-каротином и аскорбиновой кислотой. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997.
19. Нелюбин В.В., Халитов Р.И., Лебедева И.П. и др. Влияние водорастворимого бета-каротина (Веторона) на иммунный статус детей из экологически неблагоприятных регионов. Вopr. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1994; 5: 28–30.
20. Байкова В.Н., Дурнов Л.А., Маякова С.А. и др. Антиоксидантная защита в профилактике опухолей у детей. Детская онкология. М., 2003, 1: 5–10.
21. Харун С.М. Вакцинопрофилактика и микронутриенты. Педиатрическая фармакология. 2007; 4, 1: 62–66.
22. Коровина Н.А. и др. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции. Руководство для врача-педиатра. М.: Медпрактика-М, 2004.