

# ВІТАМІНИ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

О.О. Яковлева, д. мед. н., професор; Н.В. Коновалова, к. мед. н.; Anzhelika Engel<sup>1</sup>, к. мед. н.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
<sup>1</sup>Kaplan Medical University, США

**В**ід часу відкриття вітамінів у 1911 році погляд на їх місце у фармакотерапії змінювався полярно – від сприйняття як «панацеї» до легко-важного «мультивітаміни» [1]. На сьогодні майже 10–20% населення вживають вітаміни постійно, а глобальний ринок цих засобів оцінюється приблизно у 2,5 млрд доларів. Наявність у вітамінів яскравих фармакологічних та тяжких побічних ефектів змусила науковий медичний світ звернутися до рандомізованих багатоцентрових досліджень згідно з класичними вимогами доказової медицини.

Перші клінічні дослідження за вимогами доказової медицини (застосування стрептоміцину в лікуванні туберкульозу) було проведено в Англії у 1948 році [2], що ж до вітамінів, перші дослідження з ознаками рандомізації здійснено ще раніше [3]. Theobald у 1936 р. досліджував вплив вітамінів А, С та кальцію на токсемію у вагітних [4], а у 1945 році, знову в Лондоні, проведено рандомізовані дослідження щодо профілактичного впливу вживання вітаміну С на виникнення пневмонії [5].

Нові, іноді шокуючі факти не тільки змінили наш погляд на механізми дії окремих представників вітамінів, а й примусили переглянути показання до їх призначення. Накопичення сучасних доведених фактів стосовно застосування вітамінів у різних розділах медицини знайшло своє відображення у Кохрейнівській базі даних та рекомендаціях для лікарів, що оновлюються 4 рази на рік. Повністю доведені факти, що публікуються у таких рекомендаціях, і стали джерелом для написання цього огляду. Переважна кількість публікацій стосується жиророзчинних вітамінів.

*Для вітамінів, як і для інших лікарських засобів, виділяють 5 ступенів доказовості у застосуванні:*

- А – сильні наукові докази до застосування (відображаються у рекомендаціях, керівництвах, консенсусах);
- В – достатньо сильні наукові докази до застосування;



- С – неясні (суперечливі) наукові докази до застосування;
- D – помірні наукові докази проти застосування;
- F – сильні наукові докази проти застосування.

## Онкологія

Найбільша кількість досліджень щодо попередження онкозахворювань стосується застосування антиоксидантів. Мета-аналіз 14 рандомізованих клінічних трайлів (170 525 учасників) за представленим дизайном: бета-каротин – 9 трайлів, вітамін А – 4, вітамін С – 4, вітамін Е – 5, селен – 6 трайлів не підтвердив впливу препаратів на частоту виникнення раку шлунково-кишкового тракту. Більше того, на тлі застосування антиоксидантів значно зросла смертність, особливо при поєднанні бета-каротину з вітаміном А та з вітаміном Е. При монотерапії бета-каротином спостерігалась лише тенденція до зростання смертності. На фоні застосування селену частота раку ШКТ значно зменшилась, проте якість досліджень недостатня для того, аби зробити остаточний висновок, тож необхідно чекати наступних повідомлень [11].

Здатність одного з продуктів окислення ретиноїдів – all-trans-retinoic acid (ATRA) прискорювати дозрівання та диференціацію

лейкемічних клітин було описано в 1981 р. [6]. Проте лише за 14 років після відкриття ядерних рецепторів для ретиноевої кислоти зрозуміли регуляцію генної експресії [7]. Від моменту свого першого клінічного застосування в Китаї в 1988 р. [8] ATRA не лише драматично змінила терапію та прогноз гострої промієлоцитарної лейкемії (понад 90% – повна ремісія, майже 75% – вилікування), а й відкрила новий напрям онкофармакології – стимуляцію прискорення дозрівання пухлинних клітин, після чого вони можуть підлягати апоптозу [9, 10].

Рак легенів – онкологічне захворювання, котре не має ефективних скринінгових методів раннього виявлення, що постійно спонукає до пошуків шляхів його попередження. Серед вітамінів привернули увагу

## Яковлева Ольга Олександрівна

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету



похідні вітаміну А. Мета-аналіз 4 досліджень (109 394 учасники), що включали здорових осіб без факторів ризику (2 трайли), курців та працівників азбестового виробництва (2 трайли) показав, що на фоні застосування бета-каротину, ретинолу та альфа-токоферолу ризик виникнення раку легенів достовірно не зменшувався. Більше того, застосування β-каротину недостовірно підвищувало ризик виникнення раку легенів та смертність, а застосування бета-каротину та ретинолу в фармакологічних дозах – статистично достовірно підвищувало частоту виникнення раку легенів та смертність у групах ризику (паління, контакт з азбестом) [11].

Запровадження в США щорічного цитологічного скринінгового дослідження жінок за методикою Papanicolaou (PAP smear) знизило смертність від раку шийки матки на 70% за останні 50 років, проте поширеність цього захворювання залишається високою, а смертність посідає третє місце серед злоскісних гінекологічних новоутворень. Спроби знайти медикаментозну альтернативу хірургічному втручанню за раку шийки матки за допомогою похідних вітаміну А завершилися невдачею. Відомі п'ять рандомізованих клінічних досліджень, де використовувались 4 різні ретиноїди (fenretinide, all-retinoin, ATRA, isotretinoin). Вони дозволили зробити висновок, що ретиноїди неефективні в зупинці прогресування передракових змін шийки матки (CIN) і не можуть стати альтернативою хірургічним методам попередження раку шийки матки [12].

Інша проблема онкології, щодо якої робилися спроби попередити розвиток злоскісних новоутворень за допомогою ретиноїдів, – рак шкіри. Аналіз 10 трайлів (7 229 учасників), де застосовували ретинол, бета-каротин та ізотретиноїн не підтвердив здатності ретинолу попереджувати базальноклітинний рак шкіри, більше того, спостерігався підвищений ризик розвитку сквамозноклітинної карциноми. Стосовно бета-каротину, питання залишається відкритим, оскільки сьогодні бракує даних для остаточного висновку [13].

## Акушерство, неонатологія

Зрозуміло, що фізіологічний перебіг вагітності неможливий без адекватного біохімічного

вітамінного гомеостазу. Тому значна кількість часто недоведених рекомендацій досить поширена в акушерській практиці. В той самий час, суперечливі дані отримано щодо впливу вітаміну А на рівень материнської захворюваності та смертності. З представлених 5 рандомізованих досліджень (23 426 вагітних) лише у двох (проведених у Непалі та Індонезії) виявлено зниження рівня материнської смертності, проте ці дані не можуть бути екстрапольовані на європейські популяції та потребують подальших спостережень [14].

Практично «стандартне» призначення вітаміну Е вагітним жінкам також потребує уточнення. Саме у патологічних станах встановлено, що вітамін Е у 4 трайлах (566 вагітних) не виявив впливу на мертвонароджуваність, перинатальну смертність, невиношування, вагу при народженні та обмеження росту у матці [15]. Не виявлено істотного впливу вітамінів Е та С на виникнення прееклампсії у 10 рандомізованих дослідженнях за участю 6 533 жінок [16]. Аналіз 17 рандомізованих досліджень (35 812 вагітних), у яких будь-які мультивітаміни приймалися у перші 20 тижнів гестації, не виявив різниці у невиношуванні вагітності, проте жінки, які вживали вітаміни, були менш схильні до розвитку прееклампсії та більше схильні до багатоплідності вагітності [17].

Ефективність вітаміну Е у дітей значною мірою зумовлена адекватними дозовими режимами. Враховуючи фармакологічні ефекти вітаміну Е, було прогнозовано, що терапія ним у фармакологічних дозах недоношених дітей може попередити розвиток ретинопатії недоношених, внутрішньочерепного крововиливу, гемолітичної анемії, хронічних легеневих захворювань. Проте аналіз 26 рандомізованих клінічних трайлів показав, що хоча вітамін Е і знижує ризик внутрішньочерепних крововиливів та ретинопатії, його рутинне внутрішньовенне застосування, особливо при досягненні рівня в плазмі крові більше 3,5 мг/дл, значно збільшує ризик паренхіматозних церебральних крововиливів та сепсису [18]. Дійсно, не слід забувати, що неспецифічні реакції імунного захисту при фагоцитозі залежать саме від «кисневого вибуху» в нейтрофілах та від кілерних властивостей супероксидного радикалу для мікробного збудника. Тому нейтралізація активних форм кисню токоферолом як



антиоксидантом може руйнувати біологічний механізм захисту.

Доведено ефективність застосування 1 мг вітаміну К внутрішньом'язово немовлятам для попередження геморагічної хвороби новонароджених [19], що знайшло відображення у рекомендаціях для неонатологів, натомість не доведено профілактичне застосування вітаміну К у вагітних (5 досліджень, 420 вагітних) для попередження аналогічного ускладнення у недоношених дітей [20].

Як показано раніше, вітамін А необхідний для нормального розвитку легенів плоду, сурфактантної системи та диференціювання респіраторного епітелію [21, 22, 23]. Водночас, у недоношених дітей спостерігаються низький рівень вітаміну А в плазмі крові та високий ризик формування хронічної легеневої патології. Тому природно, що аналіз 8 трайлів показав – застосування вітаміну А у недоношених дітей та дітей з низькою масою тіла сприяло зниженню смертності та потреби в кисні на першому місяці життя, проте не впливало на покращання неврологічного статусу. Подальших досліджень у немовлят потребують безпечність застосування, лікарські форми (внутрішньом'язово чи внутрішньовенно емульсію), дози залежно від рівня ретинолу в плазмі крові [27].

ВІТАМІНИ  
З ПОЗИЦІЙ  
ДОКАЗОВОЇ  
МЕДИЦИНИ





## Педіатрія, дитячі інфекційні хвороби

Гострі респіраторні захворювання, переважно у формі пневмонії, залишаються основною причиною смерті у дітей молодше 5 років. Виявилось, що застосування вітаміну А у високих дозах (200000 IU) один раз на добу, дві доби поспіль асоціюється зі зниженням смертності у дітей до 2 років та у дітей, хворих на кір, ускладнений пневмонією. Цей факт відображено у рекомендаціях для лікарів [24].

Оскільки попередні дослідження показали зниження смертності від пневмонії у дітей, хворих на кір, подальші спостере-

ження мали на меті оцінити вплив застосування вітаміну А на рівень смертності у дітей з некоровою пневмонією. Аналіз 6 рандомізованих клінічних досліджень (1 740 немовлят та дітей) не виявив суттєвого зниження смертності на фоні застосування вітаміну А. Проте при цьому на 39% знизилась неефективність антибіотиків першої лінії; діти, які отримували вітамін А, були менш схильні до розвитку проносу та блювання; низькі дози вітаміну А значно знижували ризик повторної бронхопневмонії. Додавання вітаміну А у високих дозах значно обтяжувало перебіг пневмонії [25]. Також більшість досліджень не виявила впливу вітаміну А на частоту та поширеність симптомів гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів, за винятком двох досліджень, де на фоні прийому вітаміну А у дітей з низькою масою тіла та недостатнім вигодовуванням частота гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів значно знизилась.

З огляду на отримані результати, не рекомендується рутинне застосування вітаміну А для профілактики гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів, проте допускається застосування вітаміну А з цією метою у дітей з низьким рівнем вітаміну А в плазмі крові та низькою масою тіла [26].

## Неврологія

Протягом 1996–2006 років зафіксовано 15 досліджень щодо застосування вітамінів при епілепсії. Трайли мали певні методологічні зауваження, недостатню кількість пацієнтів. Не знайдено переконливих доказів того, що рутинне застосування вітамінів знижує частоту епіпадів. Подальші дослідження необхідні для доведення ролі вітамінів Е та В<sub>1</sub> у зниженні частоти нападів та покращанні когнітивних функцій [28]. Випробування антиоксидантів при аміотрофічному латеральному склерозі (9 рандомізованих досліджень із застосуванням вітаміну Е в дозах 500 мг двічі або вітаміну Е 1 г 5 разів, вітаміну Е 400 одиниць, метіоніну та селену) не показало суттєвого впливу на наслідки захворювання [29].

## Очні хвороби

У 8 багатоцентрових дослідженнях на теренах США доведено позитивний вплив застосування антиоксидантів (бета-каротин, вітаміни Е і С та

цинк) на призупинення прогресування залежної від віку макулярної дегенерації, хоча для вагоміших висновків необхідні дослідження на інших континентах [30].

## Остеопороз

Спостерігалось зменшення кількості переломів у людей похилого віку на фоні спільного застосування вітаміну D та кальцію, проте суперечливі дані отримано при застосуванні лише вітаміну D; відсутні дані, що свідчили б на користь аналогів вітаміну D, більше того, на фоні застосування кальцитріолу зросла кількість побічних ефектів [31].

## Профілактична медицина

На наш погляд, найбільш привабливими рекомендаціями щодо збереження зростаючої тривалості життя та здоров'я в різних популяціях стають правила постійного профілактичного прийому вітамінів та вітаміновмісних БАДів. У деяких регіонах насиченість ними фармакологічного ринку наближається до меж абсурдної кількості як за хаотичним поєднанням рослин, мінералів та вітамінів без урахування їх фармацевтичної взаємодії, так і за рівнями контролю їх безпечності. Відсутність чітко зумовлених показань до антиоксидантів, фундаментальних досліджень у різних популяціях, сприяла тому, що було отримано такий результат: група співробітників Копенгагенського університету при проведенні мета-аналізу 68 рандомізованих досліджень із представлених 817 (232 606 учасників) дійшла висновку, що немає чітких доказів на підтримку твердження, буцімто антиоксиданти сприяють збільшенню тривалості життя. Застосування вітамінів А, Е та бета-каротину для первинної та вторинної профілактики показало підвищення ризику смерті. Потребує подальшого вивчення вплив вітаміну С та селену [32]. Дієтолог Патрік Холфорд так прокоментував отримані дані на сайті інформаційної служби з харчових добавок: «Антиоксиданти – це не магічний засіб. Не слід вважати, що за їх допомогою можна прожити довго, не відмовляючись від своїх згубних звичок».

Отже, отримані на сьогодні результати виглядають таким чином. Для вітаміну А сильні наукові докази до застосування стосуються його **дефіциту, гострої**



**промієлоцитарної лейкемії, акне, кору та ксерофтальфії.**

Профілактичне застосування для попередження онкопатології неприпустиме (табл. 1).

Не рекомендується також призначення і вітаміну Е для профілактики раку та у складі антиоксидантної терапії (табл. 2). Єдине показання до застосування зі ступенем доказовості А стосується дефіциту вітаміну, рещ-та носить суперечливий характер.

Для вітаміну D абсолютні показання стосуються сімейної гіпофосфатемії, гіперпаратиреоїдозу, остеомаліції, псоріазу та рахіту (табл. 3).

Сильні наукові докази щодо вітаміну К стосуються його дефіциту, передозування варфарину та, як уже зазначалось, геморагічної хвороби новонароджених (табл. 4), проте профілактичне його застосування в останньому випадку неприпустиме.

Отже, такі протилежні результати безумовно викликають запитання: чи можливі узагальнюючі відповіді щодо практичного застосування вітамінів? На нашу думку, сьогодні «НІ!» Пошлемося лише на кілька аспектів.

По-перше, наведені дані доказової медицини було отримано у дуже різних регіонах планети і не можуть безоглядно бути перенесені на популяцію в Україні. Вживання в нашій країні харчових продуктів значно відрізняється від США та європейських країн як за традиціями, так і з огляду на економічний чинник.

По-друге, ґрунтовні рекомендації можуть бути надані лише на основі високого рівня наукових досліджень. Водночас, наукові публікації щодо вітамінології в Україні вкрай обмежені, дослідження виконані в окремих регіонах країни (Чорнобильська зона, Схід тощо) і не дозволяють укласти цільну картину забезпечення вітамінами різних груп ризику серед населення.

По-третє, до наукових даних щодо ефективності антиоксидантів також треба ставитися критично. Достатньо детально це висвітлено в публікаціях В.З. Ланкіна та ін. (2003), де показано, що помилки при інтерпретації результатів можуть бути зумовлені кількома чинниками: термінологічною плутаниною, коли результат від конкретного препарату замінюють поняттям «антиоксиданти», нерозумінням відмінностей в механізмах дії різних антиоксидантів, недооцінкою різних дозових режимів та концентрації препарату в організмі, а також голов-

**Таблиця 1**  
**Вітамін А (показання за ступенями доказовості)**

Ступінь доказовості	Показання
A	Дефіцит вітаміну А, гостра промієлоцитарна лейкемія, акне, кір, ксерофтальмія
B	Retinitis pigmentosa, залежна від віку макулярна дегенерація
C	Пневмонія у дітей, попередження гострих респіраторних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей, материнська захворюваність та смертність, постнатальна смертність серед недоношених та дітей з низькою масою тіла, грудне вигодовування, попередження формування хронічних захворювань органів дихання у недоношених, рак молочної залози, профілактика катаракти, профілактика діареї, трансмісія ВІЛ від матері до дитини, фотореактивна кератотомія, профілактика поліпів, колоректальних аденоми та карциноми, загоєння ран, муковісцидоз, пелюшковий дерматит у немовлят, лікування псоріазу.
D	Усунення побічних ефектів хіміотерапії, передрак шийки матки, попередження раку ШКТ
F	Попередження раку легенів у групах ризику, попередження раку шкіри, первинна та вторинна профілактика (в поєднанні з іншими антиоксидантами)

**Таблиця 2**  
**Вітамін Е (показання за ступенем доказовості)**

Ступінь доказовості	Показання
A	Доведений дефіцит вітаміну Е
C	Вагітність, передменструальний синдром, пери- та постнатальна смертність, низька вага при народженні, хвороба Альцгеймера, когнітивні порушення, епілепсія, аміотрофічний латеральний склероз, попередження катаракти, ІХС, атеросклероз, антиоксидантна терапія, рак сечового міхура, рак молочної залози, захворювання у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, попередження нейротоксичності протипухлинної терапії та раку кишечника, цукровий діабет, дисменорея, гломерулосклероз, після фоторетрактивної кератоектомії, гіперхолестеринемія, хвороба Паркінсона, попередження раку простати, попередження респіраторних інфекцій, жировий гепатоз, астма, профілактика раку (взагалі)
D	Попередження раку ШКТ
F	У складі антиоксидантної терапії для первинної та вторинної профілактики, недоношеним дітям у високих дозах

**Таблиця 3**  
**Вітамін D (показання за ступенем доказовості)**

Ступінь доказовості	Показання
A	Сімейна гіпофосфатемія, вторинний гіперпаратиреоїдизм, гіпокальціємія внаслідок гіпопаратиреоїдизму, остеомаліція, псоріаз, рахіт
B	М'язова слабкість/біль у м'язах, остеопороз, у т.ч. індукований кортикостероїдами, ниркова остеодистрофія
C	Остеомаліція, індукована антиконвульсантами, профілактика раку, остеопороз, цукровий діабет, печінкова остеодистрофія, покращання мінеральної щільності кісток у дітей, вагітність, гіпертензія, гіпертригліцеридемія, розсіяний склероз, мієлодиспластичний синдром, остеопороз при муковісцидозі, рак простати, проксимальна міопатія, сезонна афективна хвороба, старечі зміни шкіри, osteogenesis imperfecta
D	
F	

**Таблиця 4**  
**Вітамін К (показання за ступенями доказовості)**

Ступінь доказовості	Показання
A	Дефіцит вітаміну К, геморагічна хвороба новонароджених, передозування варфарину
C	Профілактика остеопорозу
D	Антенатальна профілактика геморагічної хвороби новонароджених

ного предиктора ефективності та безпечності вітамінів – вихідного антиоксидантного статусу організму, або особливостями фармакологічних складових вітамінів та їх комплексів.

Так, препарат  $\alpha$ -токоферолу випускають у вигляді його ефірів, хоча останні не є антиоксидантами!!! Вільний  $\alpha$ -токоферол утворюється в організмі лише після впливу гідролізу панкреатичною або печінковою карбоксиефіргідролазами, індивідуальна активність яких аж ніяк не визначається в дослідженнях. Часто відсутні дані щодо фірм-виробників цих препаратів  $\alpha$ -токоферолу. Тому необхідна сувора стандартизація клінічних вітамінів-антиоксидантів для реальної оцінки їх ефективності. Аналогічні помилки зустрічаються і при дослідженнях  $\beta$ -каротину та вітаміну С [33]

Не слід забувати, що вітамінний баланс в організмі складається з різних векторів: генетичних індивідуальних властивостей ферментних систем, що забезпечують і їхнє всмоктування, і метаболізм; від місцевих особливостей геосфери та місцевих рослинних культур, що забезпечують насиченість вітамінами продуктів харчування; від статевих, вікових, професійних та побутових характеристик людини; від економічних та традиційних ситуацій в родині; від фармакологічно потужних та ефективних препаратів, рекомендованих лише на науково розроблених добових потребах та їх нормативах для окремих контингентів.

Усе перелічене означає, що при коливанні терезів цих понять від повсякденного неадекватного використання вітамінів до відмови від них, треба обирати лише обмірковані показання, хоча це і досить складно для практичних рекомендацій.

Наостанок, хотілось би процитувати виступ представника британського міністерства охорони здоров'я після публікації мета-аналізу щодо негативного впливу антиоксидантів на смертність, представленого на сайті BBC: «Слід намагатися одержувати необхідні вітаміни з харчових продуктів. Необхідно виявляти обережність у використанні великих доз очищених харчових добавок, включаючи антиоксиданти і мінерали. Їх вплив на здоров'я в довгостроковій перспективі ще не цілком вивчено і не можна вважати, що їх прийом зовсім нешкідливий»

## Література

- Rosenfeld L. Vitamin-vitamin. The early years of discovery//Clin. Chem. – 1997. – V.43. – P. 680–685.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis//BMJ. – 1948. – P. 769–782.
- Randal J. How randomized clinical trials came into their own//JNCI. – 1998. – V.90, №17. – P. 1257–1258.
- Bradford Hill. Principles of medical statistics. – London: Lancet, 1937.
- Hemila H., Louhiala P. Vitamin C for preventing and treatment of pneumonia//Cochrane database review, Issue 1, 2008.
- Breitman T.R., Collins S.J., Keene B.R. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid//Blood. – 1981. – V.57, №16. – P. 1000–1004.
- Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade//Cell. – 1995. – V.83, №6. – P. 835–839.
- Huang M.E., Ye Y., Chen S.R. et al. Use of all-trans-retinoic acid in treatment of acute promyelocytic leukemia//Blood. – 1988. – V.72, №2. – P. 267–272.
- Ozpolat B., Lopez-Bershtein G., Metta K. All-trans-retinoic acid and treatment of acute promyelocytic leukemia. – Nova science publishers, 2007. – 23 p.
- Fenaux P., Chevret S., Guerci A. et al. Long-term follow-up confirms the benefit of a all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia//Leukemia. – 2000. – V.14, №8. – P. 1371–1377.
- Caraballoso M., Sacristan M., Serra C., Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people//Cochrane Database of systemic review, Issue 4, 2007.
- Helm C.W., Lorenz D.J., Meyer N.J., Wulf J.L. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia//Cochrane Database of systemic review, Issue 4, 2007; Issue 1, 2008.
- Bath-Hextall P., Leonardi-Bee F., Somchand J. et al. Intervention for prevention non-melanoma skin cancer in high-risk groups//Cochrane Database of systemic review, Issue 4, 2007.
- van de Brock N., Rulier R., Gulmezoglu A.M., Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy//Cochrane database review, 2008, Issue 2.
- Rumbold A., Crowther C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy//Cochrane database review, 2008, Issue 2.
- Rumbold A., Duley L., Crauther C.A., Haslan R.R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia//Cochrane Database of systemic review, Issue 1, 2008.
- Rumbold A., Medleton P., Crowther C.A. Vitamin supplementation for preventing miscarriage//Cochrane Database of systemic review, Issue 4, 2007.
- Brion L.P., Bell E.F., Raghuvver T.S. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants//Cochrane database review, 2008, Issue 1.
- Puckett R.M., Offringa M., Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates//Cochrane Database of systemic review, Issue 1, 2008.
- Crowther C.A., Henderson-Smart D.J. Vitamin K prior to preterm birth for prevention neonatal periventricular hemorrhage//Cochrane Database of systemic review, Issue 1, 2008.
- Вітамин А: Обмен и функции/Под ред. А.А.Душейко. – К.: Наук. думка, 1989. – 288 с.
- Яковлева О.А. Сульфактанная система легких у крыс с дефицитом витамина А//Физиол. журн. – 1987. – Т.33, №3. – С. 78–81.
- Яковлева О.А., Пентюк А.А., Гуцол В.И., Богданов Н.Г. Влияние дефицита витамина А на сульфактанты и ферменты метаболизма ксенобиотиков в легких у крыс//Вопр. питания. – 1987. – №4. – С. 61–63.
- Huiming Y., Chaomin W., Meng M. Vitamin A for treating measles in children//Cochrane database of systemic reviews 2008, Issue 2.
- Ni S., Wey J., Wu T. Vitamin A for non-measles pneumonia in children//Cochrane database of systemic review, 2008, Issue 2.
- Chen H., Zhuo Q., Yuan W. et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infection in children up to seven years of age//Cochrane database of systemic reviews, 2008, Issue 2.
- Darlow B.A., Gracham P.J. Vitamin A supplementation to prevent mortality and abort and long-term morbidity in very low birthweight infants//Cochrane database of systemic review, 2008, Issue 2.
- Ranganatham L.N., Ramaratham S. Vitamins for epilepsy//Cochrane epilepsy group. Cochrane Database of systemic reviews, Issue 4, 2007.
- Orrel R.W., Lane R.M., Ross M. Antioxidants for treatment amyotrophic lateral sclerosis//Cochrane Database of systemic reviews, Issue 1, 2008.
- Evans J.R. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for slowing the progression of age related macular degeneration//Cochrane Database of systemic review, Issue 4, 2007.
- Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D.L. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis//Cochrane Database of systemic reviews, Issue 1, 2008.
- Bjelakovich G., Nikolopva D., Gluud L.L. et al. Mortality in Randomized trials of antioxidant supplement for primary and secondary prevention. Systemic review and meta-analysis//JAMA. – 2007. – V.297, №8. – P. 842–857.
- Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 40 с.