

Роль витамина D в репродукции

Е.И. Абашова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.В. Мишарина¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург



Обзор



Review

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли витамина D в регуляции процессов стероидо- и - фолликулогенеза, в развитии гормональных нарушений при различных гинекологических заболеваниях.

Основные положения. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей по указанной теме, найденные в библиографических электронных базах данных. Описаны особенности метаболизма витамина D и его связь со стероидогенезом в яичниках. Показаны многообразие функций витамина D, реализующихся через геномные и негеномные механизмы, возможное эпигенетическое и аллостерическое участие в регуляции процессов стероидо- и фолликулогенеза. Рассмотрена возможная роль дефицита витамина D в развитии гормональных нарушений у больных с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом. Приведены научно обоснованные подходы к диагностике и терапии дефицита витамина D.

Заключение. Устранение дефицита витамина D может быть значимым этапом в комплексной терапии заболеваний, приводящих к нормогонадотропной ановуляции, у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: витамин D, стероидогенез, фолликулогенез.

Для цитирования: Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Роль витамина D в репродукции // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-37-42

The Role of Vitamin D in Reproduction

E.I. Abashova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, E.V. Misharina¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

Objective of the Review: A systematic analysis of recently published data on the role of vitamin D in the regulation of steroidogenesis and folliculogenesis and in the development of hormonal disorders accompanying various gynecological diseases.

Key Points: This review includes data from relevant Russian and foreign papers found in bibliographical electronic databases. It describes specific aspects of vitamin D metabolism and its relationship with steroidogenesis in the ovaries. The authors highlight a variety of vitamin D functions performed through genomic and non-genomic mechanisms and the possible involvement of this vitamin in the epigenetic and allosteric regulation of steroidogenesis and folliculogenesis. They also explore the possible role of vitamin D deficiency in the development of hormonal disorders in patients with polycystic ovary syndrome or endometriosis. The review cites evidence-based approaches to the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency.

Conclusion: Elimination of vitamin D deficiency may be an important step in a comprehensive treatment program for women of reproductive age with diseases causing normogonadotropic anovulation.

Keywords: vitamin D, steroidogenesis, folliculogenesis.

For reference: Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V. The Role of Vitamin D in Reproduction. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-37-42

Дефицит витамина D относят к негативным факторам, влияющим на репродуктивное здоровье женщины [1, 2]. Частота дефицита витамина D в популяции варьирует от 20% до 90% [3–5]. По данным метаанализа 195 исследований по определению статуса витамина D [3], проведенных в 44 странах с участием более 168 000 человек, средний уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови в популяции варьирует в широких пределах — от 1,9 до 54,6 нг/мл. При этом 37,3% исследователей сообщили о дефиците витамина D (< 20 нг/мл) в популяции [3].

Проведенные наблюдения демонстрируют высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D в разных странах вне зависимости от их географического расположения. Так, в исследовании 2017 г. дефицит или недо-

статок витамина D был выявлен у 81,1% бразильских женщин репродуктивного возраста [4]. По данным Т.Л. Кароновой и соавт. (2013), в Северо-Западном регионе РФ дефицит или недостаток витамина D имеет место у 84,1–86,9% женщин репродуктивного возраста [5, 6].

Важность устранения дефицита витамина D в прегравидарный период у женщин признается большинством исследователей [1, 2, 7]. Дефицит витамина D во время беременности связывают с повышенным риском развития гестационного диабета, преэклампсии, привычного невынашивания [8–10]. По данным литературы, у 67–89% пациенток с бесплодием, обратившихся в центры ВРТ, содержание витамина в сыворотке крови было недостаточным [3, 11, 12]. Кроме того, у женщин с нормальным уровнем витамина D в сыворотке

Абашова Елена Ивановна — к. м. н, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: abashova@yandex.ru

Мишарина Елена Владимировна — к. м. н, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: mishellena@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

крови беременность в результате ВРТ наступала чаще, чем у женщин с низким содержанием 25(OH)D [13].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D поступает в организм с пищевыми продуктами или синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения. Три основных этапа метаболизма витамина D (25-гидроксилирование, 1 α -гидроксилирование и 24-гидроксилирование) выполняются с помощью ферментов монооксигеназ семейства цитохрома P450. Ферменты I типа находятся в митохондриях P450 (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1). Ферменты II типа P450 (CYP2R1) присутствуют в эндоплазматическом ретикулуме. Цитохром P450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление различных веществ посредством гидроксилирования с участием донора электрона восстановленной никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-редуктазы и молекулярного кислорода. В этой реакции один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй восстанавливается до воды [14].

В эндоплазматическом ретикулуме клеток печени витамин D₃ подвергается 25-гидроксилированию с помощью фермента II типа P450 (CYP2R1) и метаболизируется в 25-гидроксиколекальциферол — 25(OH)D-кальцидиол. 25(OH)D является основным циркулирующим метаболитом витамина D и используется для определения его статуса в сыворотке крови. Кальцидиол в почках в результате 1 α -гидроксилирования CYP27B1 преобразуется в самый активный метаболит витамина D кальцитриол, или 1,25-дигидрооксиколекальциферол (1,25(OH)₂D₃), который в дальнейшем подвергается биодegradации в результате 24-гидроксилирования ферментом CYP24A1 до метаболита 1,24,25(OH)₃D и неактивной кальцитриоевой кислоты, которая выделяется с желчью и мочой [14].

Из кератиноцитов кожи и хиломикрон тонкого кишечника витамин D поступает в капиллярную сеть, где большая его часть находится в связанном состоянии с γ -глобулинами (витамин D-связывающий белок) и альбуминами. У человека выделены 3 основных циркулирующих варианта витамин D-связывающего белка: Gc1F, C2, и Gc1S, которые отличаются различной степенью сродства к 25(OH)D. Преобладание витамин D-связывающего белка с низкой степенью аффинности к витамину D может быть связано с дефицитом витамина. Так, у лиц с темным цветом кожи присутствует в основном витамин D-связывающий белок Gc1F, характеризующийся низкой степенью сродства к витамину [15].

Основное количество активного метаболита витамина D (1,25(OH)₂D₃) в организме человека образуется в проксимальных канальцах почек. Однако имеются многочисленные доказательства того, что в клетках костной ткани, эндотелия сосудов, паратиреоидных желез, слизистой оболочки кишечника, а также в иммунных, эпителиальных клетках витамин 25(OH)D конвертируется в 1,25(OH)₂D₃ с помощью собственного изофермента цитохрома P450 CYP27A1 и митохондриального фермента 1 α -гидроксилазы CYP27B1 [14].

Почечная продукция кальцидиола 1,25(OH)₂D происходит в ответ на снижение уровня ионов Ca²⁺ в сыворотке крови и регулируется по механизму обратной связи. Снижение содержания ионов Ca²⁺ в сыворотке крови стимулирует и продукцию паратгормона паращитовидными железами. Паратгормон индуцирует экспрессию гена CYP27B1 в клетках первичных почечных канальцев, усиливая синтез 1 α -гидроксилазы. Продукция почечной 1 α -гидроксилазы усиливается паратиреоидным гормоном, гипокальциемией и гипофосфа-

темией и ингибируется гиперфосфатемией, фактором роста фибробластов 23 и самим кальцитриолом (1,25(OH)₂D₃) [14].

Рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) обнаружен более чем в 38 органах и тканях [14, 16]. В исследовании с лимфобластоидными клеточными линиями человека, обработанными 1,25(OH)₂D, были найдены 2776 VDR-связывающих сайтов, изменяющих экспрессию 291 гена [16].

Ген VDR кодирует ядерный рецептор витамина D₃. Рецептор принадлежит к суперсемейству (более 150 членов) ядерных рецепторов трансактивных регуляторных факторов транскрипции и имеет сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов [16]. Рецептор витамина D₃ также функционирует в качестве рецептора для вторичной желчной кислоты — литохолевой кислоты. VDR кодируется большим геном (более 100 kb), локализованном на хромосоме 12q12-q14 [3, 16]. Ген VDR включает в себя две промоторные области, восемь белок-кодирующих экзонов и шесть нетранслируемых экзонов (1a-1f). Он имеет обширную область промотора, способную генерировать множественные транскрипты, специфичные для определенного вида тканей [16].

Продемонстрировано, что VDR гетеродимеризируется со вспомогательными белками для эффективного взаимодействия с ДНК. Эти вспомогательные белки были идентифицированы как ретиноидные-X-рецепторы α , σ и γ [16]. Наследственные мутации в гене VDR приводят к рахиту.

Под воздействием активного метаболита 1,25(OH)₂D₃ увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, превращающей кальцитриол в биологически неактивную кальцитриоевую кислоту, которая выделяется с желчью и мочой [14, 16]. При эпигенетическом обследовании лиц с дефицитом витамина D было выявлено, что у них преобладают процессы, уменьшающие синтез активных метаболитов витамина D, при одновременном усилении процессов биодegradации кальцидиола 25(OH)D и кальцитриола 1,25(OH)₂D₃. Так, ген CYP24A1, кодирующий 25(OH)D-24-гидроксилазу, был идентифицирован как ген-кандидат, характерный для недостаточности витамина D [16].

В работе Е. С. Шелеповой и соавт. [17] изучалась экспрессия гена CYP24A1 в плацентарной ткани при беременности, и было обнаружено значительное повышение экспрессии гена CYP24A1 в плацентарной ткани у беременных с преэклампсией и дефицитом витамина D по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала физиологически и уровень витамина D в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям.

Считают, что витамин D влияет на экспрессию генов, кодирующих белки, которые участвуют в модуляции клеточного роста, апоптозе, в антипролиферативных, противовоспалительных, иммуномодулирующих процессах [14, 18]. Во многих тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы витамина D, имеются VDR, что отражает возможности локального синтеза 1,25(OH)₂D₃ без увеличения содержания данного вещества в общем кровотоке [14].

РОЛЬ ВИТАМИНА D В СТЕРОИДОГЕНЕЗЕ

Присутствие VDR, активной формы фермента CYP27B1 1 α -гидроксилазы, а также активных метаболитов витамина D (1,25(OH)₂D₃ и 24,25(OH)₂D) в клетках гипофиза, эндометрия, в децидуальной ткани и плаценте позволили предположить его потенциальную роль в женской репродуктивной физиологии [2]. Участие витамина D в стероидогенезе подтверждается исследованиями *in vitro*, в которых были обнаружены фермент 1 α -гидроксилаза (превращающий

витамин D₂₅(OH) в кальцитриол) и VDR в гранулезных клетках яичников [19, 20].

Предполагают, что витамин D может играть определенную роль в модулировании количества ключевых ферментов стероидогенеза (3 β -HSD). Z. Merhi и соавт. [20] показали, что *in vitro* витамин D увеличивает экспрессию гена *мРНК 3 β -HSD* и синтез прогестерона из прегненолона в гранулезных клетках человека. Исследователи выявили, что витамин D понижает экспрессию гена рецепции антимюллерова гормона (*AMHR-II*) и рецептора ФСГ (*FSHR*), замедляет фосфорилирование и ядерную транслокацию сигнального белка Smad 1/5/8 в клетках гранулезы, регулирует чувствительность к ФСГ [20]. Аналогичные результаты получены в исследовании G. Parikh и соавт., которое свидетельствует, что витамин D в гранулезных клетках яичников человека *in vitro* стимулирует продукцию эстрадиола, эстрогена, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста 1 [19]. Однако в экспериментальных работах на животных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) обнаружено, что витамин D₃ не только снижал экспрессию генов стероидогенных ферментов (P450_{ssc}, CYP11A1, StAR, CYP19A1, 3 β -HSD), но также уменьшал образование прогестерона и 17 β -эстрадиола в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. S. Bakhshalizadeh и соавт. исследовали влияние витамина D₃ на стероидогенез в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. Анализ иммуноблоттинга в этом исследовании показал, что витамин D₃ может увеличивать фосфорилирование 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, модулирующей синтез стероидных гормонов [21].

Кроме того, идентифицировали альтернативный путь активации витамина D в кератиноцитах. Обнаружено, что 20-гидроксилирование витамина D выполняется с помощью фермента CYP11A1. Данный фермент необходим для расщепления боковой цепи холестерина в процессе стероидогенеза. Ген *CYP11A*, кодирующий ферменты P450_{ssc} и катализирующий преобразование холестерина в прогестерон, рассматривается как ген-кандидат гиперандрогенемии при СПКЯ [22]. Таким образом, многообразные функции витамина D, реализующиеся через геномные и негеномные механизмы, предполагают его возможную эпигенетическую и аллостерическую роль в регуляции процессов стероидогенеза.

РОЛЬ ВИТАМИНА D И АРОМАТАЗЫ P450 В РАЗВИТИИ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АНОВУЛЯЦИИ

К заболеваниям, приводящим к нормогонадотропной ановуляции, относят СПКЯ, ожирение, СД 1 или 2 типа, эндометриоз, хронический сальпингофорит, аутоиммунный оофорит [23–26]. У больных с нормогонадотропной ановуляцией восстановить полноценный овуляторный цикл удается с помощью стойкой ремиссии или компенсации основного заболевания [24–27]. Возможной причиной первично-овариальных нарушений у женщин может быть дефект ферментов, ответственных за стероидогенез в яичниках [28]. Предполагают, что повреждение в гене ароматазы P450, отвечающей за конверсию андрогенов в эстрогены, могут играть определенную роль в патогенезе нормогонадотропной ановуляции [28].

Считают, что VDR, возможно, связан с экспрессией гена *CYP19A1* [29]. В исследовании J. Lundqvist и соавт. [29] показано, что аналог витамина D является модулятором ингибирования экспрессии ароматазы. Влияние аналога витамина D (EB1089) на экспрессию гена ароматазы и активность ферментов изучалась в раковых клетках молочной железы.

Выявлено, что аналог витамина D уменьшил экспрессию гена и активность фермента, а также ингибировал рост клеток, зависящих от ароматазы. Исследовался молекулярный механизм влияния аналога витамина D на экспрессию гена ароматазы, который связан с VDR. Аналог витамина D опосредует диссоциацию WSTF из промотора *CYP19A1* и тем самым снижает экспрессию гена и ферментативную активность ароматазы [29].

Z. Merhi и соавт. [20] изучили *in vitro* связь витамина D с экспрессией гена ароматазы (*CYP19A1*) в клетках гранулезы человека. Обработка клеток гранулезы 1,25(OH)₂D₃ *in vitro* не изменила экспрессию *мРНК ароматазы (CYP19A1)* ($p = 0,79$) или концентрацию эстрадиола ($p = 0,5$). Таким образом, 1,25(OH)₂D₃ как селективный модулятор ароматазы может быть использован в качестве дополнительного препарата в лечении эстроген-зависимых заболеваний [29].

ВИТАМИН D И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

По данным И. П. Николаенкова и соавт. [30], у 48,8% больных СПКЯ определяется сниженная ароматазная активность фолликулов, свидетельствующая о роли первично-овариальных факторов в патогенезе заболевания. У большинства пациенток с СПКЯ имеется нормогонадотропная ановуляция [27–30]. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ связывают с низким уровнем витамина 25(OH)D в сыворотке крови [2, 31]. Так, у больных СПКЯ наблюдалась прямая зависимость между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, ожирением и гиперандрогемией [31, 32].

По данным рандомизированного исследования, проведенного А.М. Belenchia и соавт. [32], у молодых женщин с СПКЯ и избытком массы тела использование натуральных препаратов витамина D способствовало повышению чувствительности к инсулину и снижению веса. В исследовании Е.И. Абашовой и соавт. [33] у 50% больных с СПКЯ и избыточной массой тела применение таблетированного холекальциферола в сочетании с низкокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой помогло снизить вес [33]. Уменьшение ИМТ у женщин с избытком массы тела значительно коррелировало с увеличением в сыворотке крови уровня 25(OH)D ($r = -0,42$; $p = 0,05$) и дозой применяемого препарата витамина D [33].

Механизм действия витамина D при ожирении связан с влиянием на гены регуляции углеводного и жирового метаболизма [34]. Витамин D регулирует экспрессию субстрата рецептора инсулина 1 и гена инсулиноподобного фактора роста [34]. В исследованиях на животных показано, что дефицит витамина D приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы и повышению резистентности к инсулину за счет уменьшения экспрессии рецепторов PPAR γ (активированного рецептора пролифераторов пероксисом типа γ) [35]. Рецепторы PPARs (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ) считают адипогенными регуляторами, стимулирующими процессы β -окисления жирных кислот и избыточного холестерина. К эндогенным лигандам (активаторам) PPARs относят свободные жирные кислоты и их окисленные производные. Активность белка PPAR α , индуцированного витамином D, проявляется снижением внутриклеточных концентраций жирных кислот, уменьшением содержания липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов в плазме [36]. Витамин D также увеличивает экспрессию PPAR γ и способствует благоприятному воздействию физической активности при метаболическом синдроме [37].

У женщин с СПКЯ наблюдается аномальное увеличение биодоступности белка трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) из-за повышенного содержания TGF- $\beta 1$ и сниженного уровня растворимого белка эндоглина (sENG) в сыворотке крови. TGF- $\beta 1$ является членом надсемейства белков, которое включает в себя активины и ингибины, участвующие в патофизиологии СПКЯ [38]. TGF- $\beta 1$ регулирует ангиогенез, пролиферацию фибробластов и фиброз тканей. Яичники женщин с СПКЯ проявляют все характеристики гиперактивности TGF- $\beta 1$, в т. ч. повышенную васкуляризацию и повышенное осаждение коллагена в строме и в тека-клетках яичников.

Известно, что sENG является циркулирующим рецептором, связывающим белок TGF- $\beta 1$ и снижающим его биодоступность [38]. Применение перорального витамина D₃ в дозе 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель у женщин с дефицитом витамина D и СПКЯ значительно увеличивало уровень сывороточного sENG и уменьшало биодоступность TGF- $\beta 1$ [39].

Таким образом, витамин D можно использовать в качестве дополнительного лекарственного вещества, способствующего изменениям чувствительности к инсулину и улучшающего метаболизм у женщин с СПКЯ.

ВИТАМИН D И ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз у 56,3% женщин сочетается с нормогонадотропной ановуляцией [26]. Развитие нормогонадотропной ановуляции при наружном генитальном эндометриозе обусловлено нарушениями фолликулогенеза: уменьшается количество преовуляторных фолликулов, нарушаются их рост и развитие. Известно, что у женщин с эндометриозом снижается экспрессия рецепторов к ЛГ, не происходят необходимые для нормальной овуляции изменения в содержании протеолитических ферментов, цитокинов и стероидных гормонов в фолликулярной жидкости. Эндометриоз рассматривают как патологию регуляторных механизмов [26, 40].

М.И. Ярмолинская и соавт. [40] показали, что благоприятный эффект ингибиторов ароматазы при наружном генитальном эндометриозе может указывать на роль ароматазы в развитии заболевания. В эндометриодных гетеротопиях присутствуют все ферменты, необходимые для автономного синтеза эстрогенов. Снижение экспрессии 17 β -HSD 2 типа, катаболизирующего эстрадиол в неактивный эстрон, повышает локальную концентрацию 17 β -эстрадиола. Эстрадиол через эстрогеновые рецепторы β способен увеличивать активность циклооксигеназы 2 в клетках, приводя к росту содержания простагландина E₂, который через белок стероидогенный фактор 1 повышает активность ароматазы. Высокие концентрации эстрогенов и простагландинов в эндометриодных гетеротопиях стимулируют процессы пролиферации, ангиогенеза, инвазии, способствуют резистентности к апоптозу и препятствуют фагоцитозу макрофагов и НК-клеток [26].

Данные о дефиците витамина D как факторе развития и прогрессирования эндометриоза противоречивы [41]. В. Yildirim и соавт. [42] показали, что 25(OH)₂D₃ регрессирует эндометриодные имплантаты у крыс путем ингибирования неоваскуляризации и изменения регулирования матриксных металлопротеиназ. Данная работа задает новое направление в изучении роли витамина D в развитии эндометриоза. Ранее предполагали, что повышенный уровень 25(OH)D увеличивает риск возникновения эндометриоза [41, 43]. Однако

у уже существующих эндометриодных кистах повышенный уровень кальцидиола является мощным ингибитором неоваскуляризации [43].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови согласно международным стандартам (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, National Institute for Standards and Technology) [44]. Дефицит витамина D определяется как содержание в сыворотке крови 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность — от 20 до 29 нг/мл. Рекомендуемые целевые уровни 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл. Выраженный дефицит витамина D соответствует менее 10 нг/мл 25(OH)D. Авитаминоз витамина D ассоциирован с уровнем 25(OH)D менее 5 нг/мл.

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является холекальциферол. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [44], терапию дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы холекальциферола 400 000 МЕ (по 7000 МЕ ежедневно) в течение 8 недель с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (по 2000 МЕ ежедневно). Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–29 нг/мл) у пациентов из групп риска проводится половинной суммарной насыщающей дозой холекальциферола 200 000 МЕ (на курс) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (по 2000 МЕ ежедневно). Препараты натурального холекальциферола для ежедневного применения выпускаются в виде капель (масляных или водных растворов) и в таблетированных формах. Считается, что целесообразно для надежной профилактики дефицита витамина D поддерживать уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл [45].

Предложенные схемы коррекции дефицита витамина D подбираются индивидуально в зависимости от исходного уровня и достижения целевых значений. С.Ю. Калинин [45] показала, что в результате приема холекальциферола в дозе от 5000 до 10 000 МЕ в сутки уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился на 86% ($p < 0,05$) и составил в среднем $45,11 \pm 0,92$ нг/мл уже после 2 месяцев терапии.

В исследовании Е.И. Абашовой и соавт. [33] выявлено, что через 4 месяца применения таблетированного холекальциферола (в суммарной насыщающей дозе от 4000 до 6000 МЕ в сутки и поддерживающей дозе 2000 МЕ в сутки) средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных с дефицитом витамина D значимо увеличился (на 89,2%) и составил $34,5 \pm 4,9$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом у 33,3% женщин достигнут целевой уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови — $41,0 \pm 1,2$ нг/мл [33].

В другом исследовании установлено, что дефицит витамина D был устранен к моменту родов у всех беременных, принимающих с I триместра холекальциферол в суточной дозе 4000 МЕ. У беременных после коррекции дефицита витамина D редко наблюдались проявления тяжелого гестоза, что позволило авторам рекомендовать указанную дозу препарата в течение длительного времени у беременных с дефицитом и недостаточностью витамина D для профи-

лактики гестационных осложнений [46]. Для своевременной компенсации гиповитаминоза D при беременности большинство исследователей рекомендуют начинать прием холекальциферола на прегравидарном этапе [8, 11, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устранение дефицита витамина D может быть значимым этапом в комплексной терапии заболеваний, приводящих к нор-

монадотропной ановуляции, у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на многообразие функций витамина D, реализующихся через геномные и негеномные механизмы, возможную эпигенетическую и аллостерическую роль в регуляции процессов стероидо- и фолликулогенеза, значение дефицита витамина D в развитии гормональных нарушений при различных гинекологических заболеваниях требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granesse R. et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 986281. DOI: 10.1155/2015/986281
2. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(3): 145–50. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000065
3. Hilger J., Friedel A., Herr R., Rausch T., Roos F., Wahl D. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br. J. Nutr.* 2014; 111(1): 23–45. DOI: 10.1017/S0007114513001840
4. Lopes V.M., Lopes J.R., Brasileiro J.P., Oliveira I., Lacerda R.P., Andrade M.R. et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017; 61(1): 21–7. DOI: 10.1590/2359-399700000216
5. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии.* 2013; 3: 3–7. [Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Svetkova E.V., Todieva A.M., Beljaeva O.D. i dr. Rasprostranennost' defitsita vitamina D v Severo-Zapadnom regione RF sredi zhitelej g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodska. Osteoporoz i osteopatii. 2013; 3: 3–7. (in Russian)]
6. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Пробл. эндокринологии.* 2013; 58(6): 19–24. [Karonova T.L., Grineva E.N., Mikheeva E.P., Belyaeva O.D., Krasil'nikova E.I., Nikitina I.L. Uroven' vitamina D i ego vzaimosvjaz' s količestvom zhirovoj tkani i sodержaniem adipocitoklinov u ženšhin reproduktivnogo vozrasta. Probl. jendokrinologii. 2013; 58(6): 19–24. (in Russian)]
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология.* 2016; 18(3): 34–9. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Dzhydzhihija L.K., Gogoleva I.V. Roli vitamina D v profilaktike i lečenii ženskogo besplodija. Ginekologiya. 2016; 18(3): 34–9. (in Russian)]
8. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Ширинян Л.В., Хазова Е.Л., Шелепова Е.С., Новикова Т.В. Роль дефицита витамина D в развитии гестационных осложнений в перинатальном периоде. В кн.: Шляхто Е.В., ред. *Трансляционная медицина.* СПб.; 2015: 718–24. [Zazerskaja I.E., Kuznecova L.V., Shirinyan L.V., Khazova E.L., Shelepova E.S., Novikova T.V. Rol' defitsita vitamina D v razvitii gestacionnyh oslozhnenij v perinatal'nom periode. V kn.: Shljahto E.V., red. Translacionnaja medicina. SPb.; 2015: 718–24. (in Russian)]
9. Alzaim M., Wood R.J. Vitamin D and gestational diabetes. *Rev. Nutr.* 2013; 71(3): 158–67. DOI: 10.1111/nure.12018
10. Wei S.Q., Audibert F., Lo Z.C., Nuyt A.M., Masse B., Julien P. et al. Maternal plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, angiogenic factors, and preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Am.* 2013; 208(5): 390.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.025
11. Polyzos N.P., Anckaert E., Guzman L., Schiettecatte J., Van Landuyt L., Camus M. et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum. Reprod.* 2014; 29(9): 2032–40. DOI: 10.1093/humrep/deu156
12. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M. et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): E2372–6. DOI: 10.1210/jc.2014-1802
13. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K., Stanczyk F.S., Paulson R.J., Bendikson K.A. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil. Steril.* 2014; 101(2): 447–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008
14. Bikle D.D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1376(1): 29–52. DOI: 10.1111/nyas.13219
15. Hollis B.W., Bikle D.D. Vitamin D-binding protein and vitamin D in blacks and whites. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(9): 879–80. DOI: 10.1056/NEJMc1315850
16. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58725. DOI: 10.1371/journal.pone.0058725
17. Шелепова Е.С., Фрейлихман О.А., Рябоконт Н.Р., Жебрун Д.А., Костарева А.А., Зазерская И.Е. Экспрессия гена сур24а в плацентарной ткани при беременности. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 6: 61–6. [Shelepova E.S., Frejlihman O.A., Rjabokon' N.R., Zhebrun D.A., Kostareva A.A., Zazerskaja I.E. Jekspressija gena sur24a v placentalnoj tkani pri beremennosti. Zhurn. akusherstva i ženskikh boleznej. 2016; 6: 61–7. (in Russian)]
18. Пузарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36(1): 62–6. [Pigazova E.A., Pleshheva A.V., Dzeranova L.K. Vlijanie vitamina D na immunnuju sistemu. Immunologija. 2015; 36(1): 62–6. (in Russian)]
19. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L. et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42(10): 754–7. DOI: 10.1055/s-0030-1262837
20. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(6): E1137–45. DOI: 10.1210/jc.2013-4161
21. Bakshshalizadeh S., Amidi F., Shirazi R., Shabani Nashtaei M. Vitamin D3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Cell Biochem. Funct.* 2018; 36(4): 183–93. DOI: 10.1002/cbf.3330
22. Chang H.M., Klausen S., Leung P.C. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil. Steril.* 2013; 100(2): 585–92.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.019
23. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(5): 586–99. DOI: 10.1093/humupd/dms019
24. Потин В.В., Габелова К.А., Тарасова М.А. Болезни яичников. В кн.: Шустов С.Б., ред. *Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т.* СПб.: СпецЛит; 2011. 2: 284–353. [Potin V.V., Gabelova K.A., Tarasova M.A. Bolezni yaichnikov. V kn.: Shustov S.B., red. Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej: v 2 t. SPb.: SpetsLit; 2011. 2: 284–353. (in Russian)]
25. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 5: 64–74. [Misharina E.V., Abashova E.I., Potin V.V. Ozhirenie i reproduktivnaja funkcija ženshhiny. Zhurn. akusherstva i ženskikh boleznej. 2016; 5: 64–74. (in Russian)]
26. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных

- наружным генитальным эндометриозом. Журн. акушерства и женских болезней. 2015; 3: 81–91. [Jarmolinskaja M.I., Denisova V.M. Rol' reguljatornyh molekul v patogeneze narushenij reproduktivnoj funkcii u bol'nyh naruzhnym genital'nym jendometriozom. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2015; 3: 81–91. (in Russian)]
27. Толпыгина М.Г., Абашова Е.И., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Патогенез нарушения функции яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Журн. акушерства и женских болезней. 2018; 67 (1):5–12. [Tolpygina M.G., Abashova E.I., Borovik N.V., Tisel'ko A.V. Patogenez narusheniya funktsii yaichnikov u zhenshhin s sakharnym diabetom 1-go tipa. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2018; 67 (1):5–12. (in Russian)]. doi: 10.17816/JOWD6715-12
 28. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Швед Н.Ю., Николаенков И.П. и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 15(2): 25–31. [Samojlovich Ja.A., Potin V.V., Tarasova M.A., Jarmolinskaja M.I., Shved N.Ju., Nikolaenkov I.P. i dr. Deficit ovarial'noj aromatazy kak prichina normogonadotropnoj anovuljatsii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2015; 15(2): 25–31. (in Russian)]
 29. Lundqvist J., Hansen S.K., Lykkesfeldt A.E. Vitamin D analog EB1089 inhibits aromatase expression by dissociation of comodulator WSTF from the CYP19A1 promoter—a new regulatory pathway for aromatase. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1833(1): 40–7. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.012
 30. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников. Журн. акушерства и женских болезней. 2014; 1: 10–16. [Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Aktivnost' ovarial'noj aromatazy u bol'nyh sindromom polikistoznyh jaichnikov. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2014; 1: 10–16. (in Russian)]
 31. Kumar A., Barki S., Raghav V., Chaturvedi A., Kumar K.V.S.H. Correlation of vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome. J. Fam. Med. Prim. Care. 2017; 6(1): 115–19. DOI: 10.4103/2249-4863.214985
 32. Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., Peterson C.A. Correcting vitamin D deficiency improves sensitivity to insulin in adolescents with obesity: a randomized controlled trial. J. Clin. Nutr. Am. 2013; 97(4): 774–81. DOI: 10.3945/ajcn.112.050013.
 33. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В., Шалина М.А., Рулев В.В. Опыт применения таблетированного холекальциферола у больных с нормогонадотропной ановуляцией и дефицитом витамина D. Пробл. репродукции. 2018; 1: 34–41. [Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V., Shalina M.A., Rulev V.V. Opyt primeneniya tabletirovannogo kholekal'tsiferola u bol'nykh s normogonadotropnoj anovulyatsiej i defitsitom vitamina D. Probl. reproduktivnoy zdror'v' zhenshhin. 2018; 1: 34–41. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824134-41
 34. Zheng J.S., Parnell L.D., Smith C.E., Lee Y.C., Jamal-Allial A., Ma Y. et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene-nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. Clin. Chem. 2014; 60(1): 186–96. DOI: 10.1373/clinchem.2013.215251
 35. Park S., Kim D.S., Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. J. Nutr. Biochem. 2016; 27: 257–65. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.013
 36. Elattar S., Estaphan S., Mohamed E.A., Elzainy A., Naguib M. The protective effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and metformin on liver in type 2 diabetic rats. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017; 173: 235–44. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.012
 37. Rastegar H., Damirchi A., Babaei P. Vitamin D increases PPAR γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. Nutrition. 2017; 36(54–59): 173–82. DOI: 10.1016/j.nut.2016.06.010
 38. Tal R., Seifer D.B., Shohat-Tal A., Grazi R.V., Malter H.E. Transforming growth factor- β 1 and its receptor soluble endoglin are altered in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian stimulation. Fertil. Steril. 2013; 100(2): 538–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.022
 39. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V., Julka N., Bhatt D., Kalgi B. et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- β 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(11): 4307–14. DOI: 10.1210/jc.2015-2580
 40. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Полякова В.О., Дурнова А.О., Кветной И.М. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Журн. акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): 64–70. [Jarmolinskaja M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F., Poljakova V.O., Durnova A.O., Kvetnoj I.M. Kombinirovannaja terapija rasprostranennyh form genital'nogo jendometriozia s primeneniem ingibitorov aromatazy. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2013; 62(1): 64–70. (in Russian)]
 41. Sayegh L., Fuleihan Gel-H., Nassar A.H. Vitamin D in endometriosis: a causative or confounding factor? Metabolism. 2014; 63(1): 32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.09.012
 42. Yildirim B., Guler T., Akbulut M., Oztekin O., Sariiz G. 1- α , 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. Postgrad. Med. 2014; 126(1): 104–10. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
 43. Mormile R., Vittori G. Vitamin D intake and endometriosis: the good and the bad. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 177: 152–3. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.023
 44. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ; 2015. 75 с. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendatsii. M.: Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov; FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" MZ RF; 2015. 75 s. (in Russian)]
 45. Калинченко С.Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Пробл. репродукции. 2016; 4: 28–36. [Kalinchenko S.Yu. Vitamin D i reproduktivnoe zdror'v' zhenshhin. Probl. reproduktivnoy zdror'v' zhenshhin. 2016; 4: 28–36. (in Russian)]
 46. Хазова Е.Л., Шелепова Е.С., Васильева Е.Ю. Динамика уровня 25-ОН-Д в течение беременности на фоне приема 500 МЕ и 4000 МЕ холекальциферола. Трансляционная медицина. 2016; 3(4): 27–33. [Hazova E.L., Shelepova E.S., Vasil'eva E.Yu. Dinamika urovnja 25-ON-D v techenie beremennosti na fone priema 500 ME i 4000 ME kolekal'tsiferola. Transljacionnaja medicina. 2016; 3(4): 27–33. (in Russian)]