

# Роль витамина D в репродукции

Е.И. Абашова<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, Е.В. Мишарина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> 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. Abashova<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, E.V. Misharina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> 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 $\alpha$ -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 D<sub>3</sub> 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 $\alpha$ -гидроксилирования CYP27B1 преобразуется в самый активный метаболит витамина D кальцитриол, или 1,25-дигидрооксихолекальциферол (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), который в дальнейшем подвергается биодegradации в результате 24-гидроксилирования ферментом CYP24A1 до метаболита 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D 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  $\gamma$ -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 родства 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 родства к витамину [15].

Основное количество активного метаболита витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> с помощью собственного изофермента цитохрома P450 CYP27A1 и митохондриального фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы CYP27B1 [14].

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

темией и ингибируется гиперфосфатемией, фактором роста фибробластов 23 и самим кальцитриолом (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) [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)<sub>2</sub>D, были найдены 2776 VDR-связывающих сайтов, изменяющих экспрессию 291 гена [16].

Ген VDR кодирует ядерный рецептор витамина D<sub>3</sub>. 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 D<sub>3</sub> 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  $\alpha$ ,  $\sigma$  и  $\gamma$  [16]. Наследственные мутации в гене VDR приводят к рахиту.

Под воздействием активного метаболита 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. 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 $\alpha$ -гидроксилаза для образования активной формы витамина D, имеются VDR, что отражает возможности локального синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> без увеличения содержания данного вещества в общем кровотоке [14].

### РОЛЬ ВИТАМИНА D В СТЕРОИДОГЕНЕЗЕ

Присутствие VDR, активной формы фермента CYP27B1 1 $\alpha$ -гидроксилазы, а также активных метаболитов витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25(OH)<sub>2</sub>D) 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 $\alpha$ -гидроксилаза (превращающий

витамин D<sub>25</sub>(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 (3β-HSD). Z. Merhi и соавт. [20] показали, что *in vitro* витамин D увеличивает экспрессию гена *мРНК 3β-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 D<sub>3</sub> не только снижал экспрессию генов стероидогенных ферментов (P450<sub>ssc</sub>, CYP11A1, StAR, CYP19A1, 3β-HSD), но также уменьшал образование прогестерона и 17β-эстрадиола в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. S. Bakhshalizadeh и соавт. исследовали влияние витамина D<sub>3</sub> на стероидогенез в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. Анализ иммуноблоттинга в этом исследовании показал, что витамин D<sub>3</sub> 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<sub>ssc</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> *in vitro* не изменила экспрессию *мРНК ароматазы (CYP19A1)* ( $p = 0,79$ ) или концентрацию эстрадиола ( $p = 0,5$ ). Таким образом, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 PPARγ (активированного рецептора пролифераторов пероксисом типа γ) [35]. Рецепторы PPARs (PPARα, PPARγ, PPARδ) считаются 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 PPARα, 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 PPARγ 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 D<sub>3</sub> 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 $\beta$ -HSD 2 типа, катаболизирующего эстрадиол в неактивный эстрон, повышает локальную концентрацию 17 $\beta$ -эстрадиола. Эстрадиол через эстрогеновые рецепторы  $\beta$  способен увеличивать активность циклооксигеназы 2 в клетках, приводя к росту содержания простагландина E<sub>2</sub>, 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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., Granes 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.000000000000065
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. Petrozavodsk. 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 ženshin 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 lechenii 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., Ryabokon' N.R., Zhebrun D.A., Kostareva A.A., Zazerskaja I.E. Jekspressija gena syp24a v placentalnoj tkani pri beremennosti. Zhurn. akusherstva i ženskikh boleznej. 2016; 6: 61–7. (in Russian)]
18. Лазарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36(1): 62–6. [Pigarova 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 vrachei: 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 zhenshhiny. 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 boleznei. 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 boleznei. 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. reproduktivnoj. 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- $\gamma$  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 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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  $\gamma$  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- $\beta$ 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- $\beta$ 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 boleznei. 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- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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 zdorov'e zhenshchin. Probl. reproduktivnoj. 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)]