

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.38-61>

УДК: 618.3-06:615.35

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Амбарцумян Д.М.¹, Окоев Г.Г.², Погосян А.П.¹

¹ Медицинский центр «Эребуни», Ереван, Республика Армения

² ЕГМУ, кафедра акушерства и гинекологии факультета постдипломного и непрерывного образования

Получена: 21.05.2024, рецензирована: 12.06.2024, принята: 31.10.2024

Ключевые слова: витамин D, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, миома матки, осложнения беременности.

Витамин D (VD) является гормоном стероидной природы, реализующим свое действие посредством специфических внутриядерных рецепторов VD (VDR) и фактора транскрипции (лиганд суперсемейства гормонов, действующих на ядра клеток-мишеней). VDR экспрессируются не только в костной ткани и паращитовидных железах, но и в иммунокомпетентных клетках, желудочно-кишечном тракте, гипоталамо-гипофизарной системе, половых органах (яичниках, матке) и плацентарной ткани [13, 20].

Исходя из широкой представленности VDR в организме, дефицит VD может быть связан не только с неврологическими, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, но и обуславливать различные патологии, в том числе в области гинекологии и акушерства. Данное обстоятельство представляет особый интерес для акушеров-гинекологов [51].

Целью исследования является изучение и анализ современной научной литературы на предмет влияния недостаточности и дефицита витамина D на репродуктивное здоровье женщины и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), на важность адекватного уровня VD в период гестации.

Допускается прямое воздействие VD непосредственно на VDR, которые локализованы в яичниках, эндометрии, фаллопиевых трубах, в децидуальной оболочке, плаценте [19].

VD участвует в процессах регуляции фертильности – от синтеза половых гормонов до имплантации эмбриона. Установлена роль VD в развитии ряда гине-

кологических заболеваний: синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоза, первичной недостаточности яичников, миомы матки, онкологических заболеваний [5].

Взаимосвязь сниженного уровня VD ($20,4 \pm 1,0$ нг/мл при норме $39,0 \pm 1,4$ нг/мл) и заболеваний репродуктивной системы подтверждена значительным увеличением распространенности вторичной аменореи ($80,0 \pm 9,0\%$ и $16,0 \pm 7,3\%$; $p < 0,001$), вторичной олигоменореи ($75,0 \pm 9,7\%$ и $20,0 \pm 8,0\%$; $p < 0,001$), миомы матки ($48,4 \pm 9,0\%$ и $13,3 \pm 6,1\%$; $p < 0,001$), аденомиоза ($26,6 \pm 7,9\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), СПКЯ ($29,0 \pm 8,2\%$ и $6,7 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), нарушений микробиоценоза влагалища (аэробного вагинита – $42,0 \pm 8,9\%$ и $16,1 \pm 6,6\%$; $p < 0,05$; бактериального вагиноза – $29,0 \pm 8,2\%$ и $9,7 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$) [9]. Отмечено также, что у пациенток с бесплодием часто обнаруживался дефицит VD, тогда как у беременных пациенток уровень VD находился в пределах физиологической нормы [7].

Недостаток VD широко распространен у женщин с СПКЯ: его уровень в крови снижается до или менее 20 нг/мл у двух третей пациенток с СПКЯ [53].

Выявляемое снижение ароматазной активности фолликулов при СПКЯ, свидетельствующее о роли первично-овариальных факторов в патогенезе заболевания, может быть связано с нарушениями в стероидогенезе. В условиях дефицита VD снижается продукция секс-стероид связывающего глобулина (СССГ), что способствует гиперандрогении [38]. В патогенезе СПКЯ и ассоциированного с ним бесплодия определенная роль принадлежит комплексному нарушению метаболизма VD с развитием компенсаторной гиперэкспрессии VDR в гормонально-зависимых клетках фолликулов [20].

Подтверждением отмеченной точки зрения служат данные о том, что содержание VD в сыворотке, частота его недостаточности и дефицита при СПКЯ достоверно отличались от аналогичных показателей у здоровых женщин. У пациенток с СПКЯ уровень VD достоверно значимо коррелировал с индексом массы

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Д.М. Амбарцумян

Медицинский центр «Эребуни»

Адрес: РА, г. Ереван, 0087, ул. Титоградян 14

Эл. почта: davit.martinovich@gmail.com

Тел.: (+374 93) 73 77 88

тела (ИМТ) и уровнем дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови [18].

Установлены не только достоверное снижение уровня VD у пациенток с СПКЯ по сравнению с таковыми у здоровых женщин ($21,4 \pm 0,4$ нг/мл и $29,6 \pm 0,3$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$), но и одновременно наблюдаемые следующие сдвиги: низкие концентрации VD сопровождались более высокими уровнями глюкозы ($p < 0,001$), иммунореактивного инсулина (ИРИ) ($p < 0,001$), индекса HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) ($p < 0,001$) и низкими уровнями СССГ ($p < 0,001$). Установлена отрицательная ассоциативная связь VD с ИМТ ($r = -0,399$; $p < 0,05$), индексом талия-бедра ($r = -0,612$; $p < 0,001$), концентрацией ИРИ ($r = -0,502$; $p < 0,001$), показателем индекса HOMA-IR ($r = -0,571$; $p < 0,001$), уровнем СССГ ($r = -0,694$; $p < 0,001$) [1].

Эндометриоз

Анализ полиморфизма гена VDR (ApaI, TaqI, FokI, BsmI) у женщин с эндометриозом позволил определить относительно схожую частоту отмеченных генотипов [57]. Частота встречаемости аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена VDR достоверно выше в группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с популяционной выборкой. При этом установлено наличие достоверных различий для генотипа G/G [6].

Данный факт, наряду с экспрессией рецепторов VDR в тканях репродуктивных органов женщины, может объяснить влияние VD на функционирование иммунокомпетентных клеток и цитокинов, участвующих в патогенезе эндометриоза [8]. Концентрация активного метаболита VD находится в обратной зависимости от частоты эндометриоза у женщин [33]. Кроме того, доказано, что выраженность болевого синдрома при дисменорее у пациенток с эндометриозом достоверно уменьшается при нормализации уровня витамина [39]. Таким образом, снижение уровня VD приводит к возрастанию риска развития эндометриоза и нарастанию тяжести проявления его симптомов [48].

По результатам другого исследования не выявлено статистически значимой разницы между пациентками с эндометриозом и контрольной группой по генотипам и частотам аллелей полиморфизмов генов VDR и VDBP (vitamin D binding protein). По мнению авторов, эти данные позволяют предположить, что полиморфизмы генов VDR и VDBP не играют роли в предрасположенности к эндометриозу у женщин [35].

Установлено, что VD снижает инвазию и пролиферацию эктопических и эутопических стромальных клеток эндометрия и повышает адгезию клеток посредством снижения продукции интерлейкина-6 (IL-6), регулятора апоптоза (Bcl-2, Bcl-xL) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF- α) [28].

Сообщается, что снижение уровня 25-гидроксивитамина D 25(OH)D как в периферической крови, так и перитонеальной жидкости может оказаться фактором риска прогрессирования заболевания. Генотип G/G полиморфного варианта гена VDR BsmI в 1,9 раза увеличивает риск возникновения эндометриоза. У пациенток с генитальным эндометриозом отсутствуют циклические вариации экспрессии VDR, что может быть одним из факторов риска бесплодия, связанного с эндометриозом [59].

В противовес данному утверждению, различий в концентрации VD-связывающего белка в плазме и перитонеальной жидкости между женщинами с эндометриозом и без него не выявлено ($p > 0,05$). У женщин с эндометриозом наблюдалась значительная корреляция между концентрациями VD-связывающего белка в плазме и перитонеальной жидкости ($r = 0,821$; $p = 0,000$) [42].

Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована корреляция между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и эндометриозом, но природа этой ассоциации остается неясной. Считается, что между уровнем сывороточного 25(OH)D и эндометриозом нет причинно-следственной связи. Но в то же время уровни 25(OH)D в сыворотке возрастают у пациенток с эндометриозом яичников. Для решения отмеченных дилемм необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования [47].

Миома матки

Помимо классической роли VD в регуляции метаболизма кальция, минерализации костей, существуют убедительные доказательства его участия в других биологических процессах, включая патогенез миомы матки [24]. В исследованиях последних лет пристальное внимание уделяется вопросам ассоциации дефицита VD с миомой матки [55]. Показана четкая взаимосвязь между сниженным уровнем VD в плазме крови и повышенным риском развития миомы матки [15].

Механизм действия VD в рассматриваемом аспекте можно объяснить со следующих позиций. Так, установлена более низкая экспрессия VDR в 60% случаев миом [31]. VD обладает не только внегеномными

эффектами за счет влияния на различные сигнальные пути в результате активации тирозинкиназ, но и геномными эффектами посредством связывания со специфическим ядерным VDR. Комплекс VD/VDR регулирует экспрессию генов и участвует в патогенезе миомы [44].

В эксперименте VD ингибирует пролиферацию клеток миомы матки, и его антипролиферативное действие обусловлено модулированием экспрессии и активности фермента катехол-О-метилтрансферазы. Одновременно VD подавляет экспрессию определенных TGF- β 3-индуцированных белков (фибронектин, коллаген I типа и ингибитор активатора плазминогена-1) в клетках миомы [26, 31, 50]. Перечисленные белки участвуют в развитии фиброзной ткани, в виду чего VD может играть роль в предотвращении процессов фиброза в миоме матки посредством модуляции передачи сигналов TGF- β 3 [24].

В эксперименте на мышах установлено, что дефицит VD может быть связан с повышенной экспрессией стероидных рецепторов; генов, связанных с пролиферацией, фиброзом; выраженным воспалением и повреждением ДНК [29].

У пациенток с миомой матки уровень VD по сравнению со здоровыми женщинами был существенно ниже ($16,32 \pm 8,58$ против $31,98 \pm 5,33$; $p < 0,0001$). Значимая отрицательная корреляция наблюдалась между VD и объемом миомы ($r = -0,674$; $p < 0,0001$). Отмечено, что низкий уровень VD является независимым значимым фактором риска миомы матки (OR=89,763 для дефицита VD и 4,733 для недостаточного VD; $p < 0,05$) [36].

У женщин с миомой наблюдались более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке по сравнению с женщинами без миомы. Распространенность миомы у женщин с дефицитным (< 12 нг/мл) и недостаточным ($12-20$ нг/мл) уровнем 25(OH)D была значительно выше, чем у женщин с достаточным (> 20 нг/мл) уровнем 25(OH)D [40].

Женщины с выраженным дефицитом VD (< 10 нг/мл) и симптомной миомой матки имели выраженные клинические проявления заболевания, ассоциированные с тазовой болью, бесплодием. У женщин с симптомной миомой матки уровень VD был значительно ниже, чем у пациенток с асимптомной миомой матки [2].

Обследованы женщины репродуктивного возраста, которым была произведена миомэктомия с лапароскопическим доступом. Показано, что в 93,5% случаев риск рецидива миомы матки возрастает при уровне VD ниже 34,5 нг/мл, а при достижении концентрации 38,6

нг/мл и выше риск повторного образования узлов миомы мал [16].

Анализ частоты рецидивирования миомы матки через 1 год после миомэктомии показал, что рост новых миоматозных узлов отмечен у 64,1% женщин, отсутствие рецидива – у 35,9%. При этом, среди пациенток с рецидивом заболевания уровень VD в сыворотке крови составил 19,2 нг/мл, а у женщин без рецидива – 43,6 нг/мл ($p < 0,05$). Достижение уровня VD более 30,2 нг/мл может быть рекомендовано для профилактики рецидива миомы матки [15].

Показано, что экспрессия VDR в ткани миомы значительно ниже, чем в мышечной ткани матки по периферии опухоли. Статистический анализ показал значительно более низкую экспрессию VDR в мышцах матки по периферии миомы, чем в здоровых мышцах матки. Более низкая экспрессия VDR по периферии миомы по сравнению с таковой в нормальной мышце матки может указывать на риск возникновения новых миом [44].

Уровень VD в сыворотке ≥ 20 нг/мл по сравнению с < 20 нг/мл был связан с предполагаемым снижением скорости роста миомы на 9,7%. Уровень 25(OH)D в сыворотке ≥ 30 нг/мл по сравнению с < 30 нг/мл был связан со снижением рассматриваемого параметра на 22%. То есть, высокие концентрации VD замедляют рост миомы [32].

Уровни VD влияют не только на частоту миомы матки, скорость роста миоматозных узлов, но и на объем образования. Средний уровень VD в сыворотке составил $15,26 \pm 4,96$ нг/мл у пациенток с миомой матки и $22,45 \pm 6,93$ нг/мл у здоровых женщин (значение $t = 7,302$ и $p < 0,001$). Среди пациенток с миомой матки в 12,0, 65,33 и 22,67% случаев установлены дефицит, недостаточность и референсные уровни VD. Среди здоровых женщин отмеченные показатели составили 2,67, 45,33 и 52,0% соответственно. Имелась значительная отрицательная корреляция между объемом миомы и уровнем VD в сыворотке ($r = -0,591$, $p < 0,001$) [46].

Тенденция к отрицательной корреляции между уровнями VD в сыворотке и объемом миомы матки ($r = -0,18$) была обнаружена и в других исследованиях. Не было обнаружено связи между уровнем VD в сыворотке и количеством миоматозных узлов ($p = 0,38$) или их локализацией ($p = 0,89$). При этом, по-прежнему средние уровни VD в сыворотке крови у пациенток с миомой матки ($20,52 \pm 6,17$ нг/мл) были значительно ниже по сравнению со здоровыми женщинами ($24,18 \pm 6,88$

нг/мл; $p=0,004$). Дефицит VD (<20 нг/мл) чаще встречался у женщин с миомой матки (50,91 против 23,64% у здоровых женщин; $p=0,001$) [27].

Беременность

Распространенность дефицита VD высока среди беременных женщин. Дефицит VD во время беременности связан с повышенным риском неблагоприятных исходов, особенно осложнений, связанных с дисфункцией плаценты и резистентностью к инсулину [56]. Так же возможно возникновение гестационного сахарного диабета (ГСД), гипертонии, преэклампсии, ранних родов и других осложнений [45]. Дефицит VD значимо связан с частотой преждевременных родов (скорректированное отношение шансов (aOR) = 1,53, 95% доверительный интервал (CI) = 1,10–2,12) [54].

При этом следует учитывать, что средняя концентрация VD в сыворотке у беременных женщин составила 42,9 нг/мл, а в послеродовом периоде - 31,8 нг/мл. Всего у 21,9% беременных женщин отмечена оптимальная концентрация VD в сыворотке крови (>45 нг/мл) [25].

Помимо преэклампсии, ГСД, невынашивания беременности, выявлена связь между низким уровнем VD в крови и высоким риском развития таких патологических состояний, ассоциированных с беременностью, как высокая частота рождения детей с низкой массой тела, синдром задержки внутриутробного развития [22].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты VD [17]. VD представляет собой эффекторный модулятор иммунной системы, так как оказывает супрессивное воздействие на выработку Т-хелперами 1-го типа интерферона γ , интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли α и активирует Т-хелперы 2-го типа. Таким образом, VD оказывает местное противовоспалительное действие, а также способствует образованию децидуальной ткани, что необходимо для нормального зачатия, имплантации и пролонгирования беременности [58]. VD участвует в процессах ангиогенеза, торможения пролиферации клеток, поддерживает генетический гомеостаз и окончательную дифференцировку клеток плода, влияет на продукцию макрофагов, функционирование поджелудочной железы и ренин-ангиотензиновой системы [51].

Что касается влияния уровней VD на риск развития преэклампсии, то сообщается, что при сравнении

средних уровней VD у беременных с преэклампсией и без таковой определенных закономерностей не установлено. Однако средние концентрации VD в сыворотке были значительно ниже у пациенток с ранним дебютом данной патологии и/или у женщин, родивших маловесных детей ($p=0,01$). Кроме того, высокие концентрации были статистически значимо связаны со снижением риска преэклампсии ($>66,9$ против $\leq 30,1$ нмоль/л). Авторы считают, что дефицит VD является фактором риска преэклампсии, но только в случаях преэклампсии с ранним началом и/или при рождении маловесных детей [43].

При дефиците VD в 9 раз чаще отмечается риск прерывания беременности по отношению к беременным с недостаточностью VD (ОШ 9,13; 95% ДИ: 1,14–74,86; $p<0,05$). Корреляционный анализ позволил установить прямую взаимосвязь дефицита VD с родами в срок ($\tau=0,3$; $p<0,05$) и обратную связь с преждевременными родами ($\tau=-0,26$; $p<0,05$) и родоразрешением путем кесарева сечения ($\tau=-0,23$; $p<0,05$) [12].

Высказано мнение, что дефицит VD в первом и третьем триместрах беременности может быть не связан с риском преждевременных родов. Однако дефицит VD во втором триместре обуславливает значительное возрастание риска преждевременных родов. Рекомендуется определять уровни VD во втором триместре беременности, а при необходимости следует назначать соответствующие препараты витамина D [41].

Имеются сообщения о том, что 42% беременных женщин с дефицитом VD (<50 нмоль/л) отмечали жалобы на недержание мочи. Женщины с уровнем VD <50 нмоль/л значительно чаще жаловались на стрессовое недержание мочи ($p=0,03$) и ложные позывы на мочеиспускание ($p<0,01$) по сравнению с женщинами, у которых концентрация VD ≥ 50 нмоль/л [52].

В заключение можно сказать, что более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови были связаны с более высокой вероятностью развития ГСД [49].

Дефицит VD оказывает влияние и на состояние новорожденного, в частности обуславливает повышенный риск низкой массы тела при рождении (ОШ=2,39; 95% ДИ 1,25–4,57; $p=0,008$). В этой связи профилактика дефицита VD может быть важной стратегией общественного здравоохранения, помогающей снизить риск низкого веса при рождении [30].

Показано, что недостаточная антенатальная обеспеченность плода VD может приводить не только к врожденному рахиту и гипокальциемическим неона-

тальным судорогам в период новорожденности, но и определяет увеличение частоты развития некротического энтероколита и бронхолегочной дисплазии, а также нарушений психофизического развития и повышенный риск развития инфекций нижних дыхательных путей на протяжении первого года жизни. Кроме этого отмечено, что сохраняющийся дефицит VD у ребенка в последующие периоды его развития может сопровождаться развитием рекуррентных респираторных инфекций, аллергических, аутоиммунных, эндокринных заболеваний и психоневрологических расстройств [11].

Вспомогательные репродуктивные технологии

Недостаточность и дефицит VD у пациенток с бесплодием встречаются чаще, чем в популяции. Его низкий уровень влияет на частоту наступления беременности и родов в циклах стимуляции овуляции и при применении ВРТ. Возможные механизмы этого негативного влияния могут быть связаны с качеством ооцита или рецептивностью эндометрия. Дальнейшие исследования требуются для изучения конкретных механизмов участия VD в патогенезе бесплодия, а также возможности восполнения его дефицита с точки зрения повышения эффективности методов лечения бесплодия, в том числе с применением ВРТ [5].

У женщин с благоприятным исходом в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) установлены оптимальные уровни VD (у 89,2% в крови и у всех – в фолликулярной жидкости). В наблюдениях с неэффективными попытками ЭКО и ЭКО/ИКСИ содержание VD в сыворотке крови в диапазоне 20–30 нг/мл диагностировано у 42,3% пациенток; ≥ 30 нг/мл – у 37,3%; < 20 нг/мл – у 4,5%; высокое – у 1,8%. В группе с наступлением клинической беременности число женщин с содержанием VD в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл оказалось практически вдвое больше, чем с неэффективными исходами протоколов ЭКО и ЭКО/ИКСИ (89,2 и 37,3% соответственно, $p=0,009$). При отрицательных исходах ЭКО и ЭКО/ИКСИ сопоставимое число женщин имело уровень VD в диапазоне 20–30 нг/мл как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости (42,3 и 36,4%, соответственно). Концентрация VD в сыворотке крови и фолликулярной жидкости была выше у женщин с клинической беременностью в сравнении с безуспешными исходами ЭКО. Взаимосвязи уровня VD с уровнем антимюллера гормона, количеством фолликулов, качеством и количеством

ооцитов, эмбрионов не выявлено [4].

Экспрессия рецепторов VD в железах и строме коррелирует. Большая прогностическая значимость определена для экспрессии рецепторов в строме эндометрия. Благоприятные исходы программ ВРТ определяет снижение экспрессии рецепторов VD. Оценка представленности VDR рецепторов в строме эндометрия выступает дополнительным маркером рецептивности эндометрия: при снижении на 1% шансы на благоприятный исход возрастают в 1,3 раза [23].

Уровень VD не связан с клинико-анамнестическими особенностями пациенток и с параметрами эмбриологического этапа цикла ВРТ. Частота наступления клинической беременности была минимальной в группе пациенток с дефицитом VD, однако различия не были значимыми. При этом наблюдали тенденцию к повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группах пациенток с недостаточностью и дефицитом VD. Частота живорождения значимо выше у пациенток с нормальным уровнем VD и с недостаточностью по сравнению с группой дефицита VD (46,0 и 38,9% по сравнению с 7,1%; $p=0,0821$). При проведении многофакторного анализа на частоту наступления беременности влияли дефицит VD и генетические особенности гена VDR: наличие аллеля G (FOKI-rs2228570). Заключение, что дефицит VD снижает эффективность циклов ВРТ [21].

Сообщается, что недостаточная концентрация VD (20–30 нг/мл) в сыворотке крови женщин перед началом проведения программ ЭКО в стимулированных циклах не оказывает достоверного влияния на уровень фолликулостимулирующего (6,1 [3,8; 8,4] против 5,98 [3,9; 8,9] мМЕ/мл, $U=13791,0$; $p=0,329$), лютеинизирующего (5,5 [3,7; 7,2] против 5,4 [3,7; 7,4] мМЕ/мл, $U=14547,0$; $p=0,881$) и антимюллера (7,9 [6,3; 8,4] против 7,5 [5,4; 8,5] нг/мл, $U=13699,0$; $p=0,286$) гормонов; не оказывает значимого влияния на длительность контролируемой овариальной стимуляции и суммарную дозу гонадотропинов, затраченных на ее проведение, а также на такие эмбриологические критерии эффективности кислотно-основного состояния, как количество фолликулов на момент аспирации, число полученных зрелых ооцитов и зигот; ассоциирована с получением меньшего количества бластоцист в сравнении с контрольной группой ($U=12772,5$; $p=0,042$); не оказывает достоверного влияния на частоту наступления клинической беременности (49,4 против 47,8%; $\chi^2=0,08$; $p=0,77$); ассоциирована с возрастанием частоты репродуктивных потерь в 1-м триместре: 9,1 против

16,4% ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$) [9, 10].

У женщин с достаточной концентрацией VD (30 нг/мл) успешные исходы родов были в 1,07 (клиническая беременность) и в 1,05 (живорождение) раза выше, чем у женщин с недостаточной концентрацией витамина (25 нг/мл) ($p < 0,001$). У женщин, участвующих в программах ЭКО/ИКСИ, уровень VD в сыворотке имел нелинейную положительную корреляцию с исходами беременности [60].

Уровень VD был значительно выше до зачатия в группе пациенток с наступлением беременности по сравнению с женщинами с неудачными исходами ЭКО ($p = 0,001$). Уровень VD до зачатия был значимым предиктором исхода ЭКО, причем больший успех ЭКО ассоциировался с уровнем витамина в сыворотке ≥ 50 нмоль/л (отношение шансов 0,46; $p = 0,01$) [34].

При сравнении эффективности переноса замороженных эмбрионов между женщинами с уровнем VD < 20 нг/мл и ≥ 20 нг/мл установлены следующие показатели: беременность (41,6 против 31,8%), клиническая беременность (35,4 против 25%), продолжающаяся беременность (25 против 18,2%), живорождение (20,8 против 18,2%), потеря беременности (18,8 против 18,2%) 13,6%) и беременность двойней (4,2 против 9,1%). Достоверных различий при этом не выявлено ($p > 0,05$). Сделан вывод об отсутствии косвенных доказательств того, что уровень VD оказывает влияние на фертильность через рецептивность эндометрия и процесс имплантации [37].

Выводы:

1. Недостаток или дефицит VD представляет собой актуальную проблему акушерства и гинекологии;
2. Недостаточность VD оказывает многостороннее негативное влияние на организм женщины и беременной;
3. Представляется целесообразным определение уровней VD и их коррекция у женщин с патологией репродуктивного здоровья и на этапе предгравидарной подготовки.

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что VD играет важную роль во многих физиологических процессах, не исключая воздействия на органы репродуктивной системы. Существенное влияние данного витамина прослеживается от начала внутриутробного развития до конца жизни, что делает его дальнейшее изучение важным направлением современной медицины. Достижение оптимального уровня VD позволит снизить риски акушерских и перинатальных осложнений, гинекологическую заболеваемость [14].

Исследование полиморфизма генетических детерминант метаболизма VD и влияния его дефицита на здоровье женщин имеет важное значение для современной персонифицированной медицины, дает возможность прогнозировать развитие заболевания, характер его течения, риск возможных осложнений, что в свою очередь позволит усовершенствовать тактику ведения больных и длительность терапии [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипкина Т.Л., Бондаренко В.А., Гончарова О.А., Любимова Л.П. Уровень витамина D и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников // Международный эндокринологический журнал, 2020, т. 16, № 5, с. 381-386
2. Атаходжаева Ф.А., Сохибова Г.К., Эргашев У.Ю., Зохилов А.Р. Влияния витамина D на тактику ведения женщин с миомой матки // In E Conference Zone, 2023, February, с. 35-41
3. Валикова О.В., Здор В.В., Сарычев В.А. Полиморфизм генов IL6, DHCR7, рецептора VDR, CYP2R1, GC при синдроме поликистозных яичников и аутоиммунном тиреоидите // Российский иммунологический журнал, 2021, т. 24, № 4, с. 469-476
4. Ворopaева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и соавт. Программы вспомогательных репродуктивных технологий: клинические исходы и влияние витамина D // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, 2020, т. 8, № 3 (29), с. 29-38
5. Горелова И.В., Попова П.В., Рулев М.В. Витамин D и репродуктивное здоровье // Проблемы эндокринологии, 2020, т. 66, № 5, с. 96-101
6. Денисова А.С. Роль витамина D в патогенезе наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / А.С. Денисова, Санкт-Петербург, 2021, 25 с.
7. Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Грузинова Е.Н. и соавт. Особенности гинекологического анамнеза и обеспеченность витамином d женщин с бесплодием // Acta Medica Eurasica, 2020, № 2, с. 1-7
8. Доброхотова Ю.Э., Софронов А.В. Применение витамина D в лечении эндометриоза // РМЖ. Мать и дитя, 2023, т. 6, № 2, с. 126-129
9. Жуковская И.Г., Якупова И.Р. Влияние витамина D на состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин // Медицинский совет, 2019, № 21, с. 253-258
10. Жуковская С.В. Влияние витамина D на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2021, т. 11, № 4, с. 503-512
11. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. и соавт. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму // РМЖ. Мать и дитя, 2020, т. 3, № 2, с. 142-148
12. Зуфарова Ш.А., Бережная Ю.А. Особенности течения беременности у женщин с различным уровнем витамина // Multidiscipline Proceedings of digital fashion conference, 2023, V. 3, № 3, pp. 6-7
13. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и соавт. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // Проблемы репродукции, 2016, т. 22, № 4, с. 28-36

14. Купина А.Д., Петров Ю.А. Роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин // Вопросы питания, 2021, т. 90, № 1 (533), с. 6-14
15. Кухарчик Ю.В., Кухарчик И.В., Кузьмич И.И. Риск рецидива миомы матки после миомэктомии у женщин репродуктивного возраста с дефицитом витамина D // ББК 28.072 я431 А 43 Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ (протокол № 7 от 27.04. 2021 г.). Редакционная коллегия. 2021, с. 141
16. Лебедева Я.А., Коваленко И.И., Молчанов О.Л. и соавт. Роль дефицита витамина d как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста // Гинекология, 2019, т. 21, № 5, с. 20-24
17. Паенок А.С., Маслянок В.А., Панькив И.В.. Влияние витамина d на течение беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Международный эндокринологический журнал, v. 14, no. 7, 2018, pp. 694-704
18. Панькив И.В., Корытко А.А. Концентрация витамина d, частота его недостаточности и дефицита у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Международный эндокринологический журнал, 2018, т. 14, № 6, с. 585-589
19. Рязанова Д.Э., Иванова Е.Г. Современный взгляд на патогенез синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Международный научный журнал «Вектор научной мысли», 2023, №5 (5). DOI 10.58351/2949-2041.2023.5.5.004.
20. Сафи А.Т., Демяшкин Г.А., Оразов М.Р. и соавт. Роль витамина D в развитии синдрома поликистозных яичников // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 2020, т. 10, № 4, с. 36-42
21. Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Франкевич В.Е. и соавт. Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология, 2022, т. 24, № 1, с. 30-34
22. Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Роль дефицита и недостаточности витамина D у женщин в период гестации (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий, 2023, т. 30, № 3, с. 11-17
23. Чухнина Е.Г., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Влияние экспрессии рецепторов витамина D на клинические исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий // Уральский медицинский журнал, 2020, № 6 (189), с. 63-68
24. Ярмолинская М.И., Поленов Н.И., Куница В.В. Миома матки-роль сигнальных путей в патогенезе заболевания // Журнал акушерства и женских болезней, 2020, т. 69, № 5, с. 113-24
25. Abdelmageed R.M., Hussein S.M.M., Anamangadan S.M. et al. Prospective cohort study of vitamin D deficiency in pregnancy: Prevalence and limited effectiveness of 1000 IU vitamin D supplementation // Women's Health, 2024, 20, 17455057231222404
26. Bläuer M., Rovio P.H., Ylikomi T., Heinonen P.K. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro // Fertil. Steril., 2009, v. 91, № 5, pp. 1919-1925
27. Chen X., Yang F., Shen Z. et al. Low Serum Level of Vitamin D is Associated with Uterine Leiomyoma in the Chinese Population // Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2023, V. 50, № 3, p. 55
28. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A., Zarnani A.H. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells // Am. J. Reprod. Immunol., 2016, v. 75, № 4, pp. 461-473
29. Elhusseini H., Elkafas H., Abdelaziz M. et al. Diet-induced vitamin D deficiency triggers inflammation and DNA damage profile in murine myometrium // Int. J. Women's Health, 2018, № 10, pp. 503-514
30. Fang K., He Y., Mu M., Liu K. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy and low birth weight: a systematic review and meta-analysis // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2021, v. 34, № 7, pp. 1167-1173
31. Halder S.K., Goodwin J.S., Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene ex-pression in human uterine leiomyoma cells // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, v. 96, № 4, pp. E754-E762
32. Harmon Q.E., Patchel S.A., Denslow S. et al. Vitamin D and uterine fibroid growth, incidence, and loss: a prospective ultrasound study // Fertility and sterility, 2022, v. 118, № 6, pp. 1127-1136
33. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S., Willett W.C., Missmer S.A. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study // Am. J. Epidemiol., 2013, v. 177, № 5, pp. 420-430
34. Hasan H.A., Barber T.M., Cheaib S., Coussa A. Preconception vitamin d level and in vitro fertilization: pregnancy outcome // Endocrine Practice, 2023, v. 29, № 4, pp. 235-239
35. Jafari M., Khodaverdi S., Sadri M. et al. Association between vitamin D receptor (VDR) and vitamin D binding protein (VDBP) genes polymorphisms to endometriosis susceptibility in Iranian women // Reproductive Sciences, 2021, v. 28, № 12, pp. 3491-3497
36. Kapoor S., Maheshwari S. A case control study of association of vitamin D levels with uterine fibroids // Indian Journal of OBGYN, 2023, v. 9, № 2, pp. 361-66
37. Kole M.Ç., Emre K.Ö.L.E., Gorgulu G. et al. The effects of Vitamin D levels on pregnancy outcomes in patients receiving frozen embryo transfer // Acta Medica Nicomedia, 2023, v. 6, № 1, pp. 38-43
38. Kumar A., Barki S., Raghav V. et al. Correlation of Vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome //Journal of Family Medicine and Primary Care, 2017, v. 6, № 1, pp. 115-119
39. Lasco A., Catalano A., Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arch. Intern. Med., 2012, v. 172, № 4, pp. 366-367
40. Li S., Chen B., Sheng B. et al. The associations between serum vitamin D, calcium and uterine fibroids in Chinese women: a case-controlled study // Journal of International Medical Research, 2020, v. 48, № 5, 0300060520923492
41. Lian R.H., Qi P.A., Yuan T. et al. Systematic review and meta-analysis of vitamin D deficiency in different pregnancy on preterm birth: Deficiency in middle pregnancy might be at risk // Medicine, 2021, v. 100, № 24, e.26303
42. Lisowska-Myjak B., Skarżyńska E., Wróbel M. et al. Investigation of the Changes in Concentrations of Vitamin D-Binding Protein and Lactoferrin in Plasma and Peritoneal Fluid of Patients with Endometriosis // International Journal of Molecular Sciences, 2023, v. 24, № 9, p. 7828
43. Malm G., Lindh C.H., Hansson S.R. et al. Maternal serum vitamin D level in early pregnancy and risk for preeclampsia: A case-control study in Southern Sweden // Plos one, 2023, v. 18, № 2, e0281234
44. Markowska A., Kurzawa P., Bednarek W. et al. Immunohistochemical expression of vitamin D receptor in uterine fibroids // Nutrients, 2022, v. 14, № 16, p. 3371
45. Morales-Suarez-Varela M.M., Uçar N., Peraita-Costa I. et al. Vitamin D-related risk factors for maternal morbidity during pregnancy: A systematic review // Nutrients, 2022, v. 14, № 15, p. 3166
46. Okoro C.C., Ikpeze O.C., Eleje G.U. et al. Association between serum vitamin D status and uterine leiomyomas: a case-control study // Obstetrics & Gynecology Science, 2024, v. 67, № 1, p. 101
47. Pan D., Li P., Dai X., Xie S. 25-hydroxyvitamin D and Endometriosis: A bidirectional Mendelian randomization study // Reproductive Sciences, 2024, pp. 1-9
48. Qiu Y., Yuan S., Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis // Arch. Gynecol. Obstet., 2020, v. 302, № 1, pp. 141-152
49. Sadeghian M., Asadi M., Rahmani S. et al. Circulating vitamin D and the risk of gestational diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis // Endocrine, 2020, v. 70, pp. 36-47
50. Sharan C., Halder S.K., Thota C. et al. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase // Fertil. Steril., 2011, v. 95, № 1, pp. 247-253
51. Sharipova N.M. Impact of Vitamin D Deficiency on Pregnancy // Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 2023, v. 4, № 5, pp. 705-712
52. Stafne S.N., Mørkved S., Gustafsson M.K. et al. Vitamin D and stress urinary incontinence in pregnancy: a cross sectional study // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2020, v. 127, № 13, pp. 1704-1711
53. Sulaiman E.A., Dhiaa S., Merkhani M.M. Overview of vitamin D role in polycystic ovarian syndrome // MMSL, 2022, v. 91, № 1, pp. 37-43
54. Tahsin T., Khanam R., Chowdhury N.H. et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and the risk of preterm birth: a nested case-control study // BMC pregnancy and childbirth, 2023, v. 23. № 1, p. 322
55. Vergara D., Catherino W.H., Trojano G., Tinelli A. Vitamin D: mechanism of

- action and biological effects in uterine fibroids // *Nutrients*, 2021, v. 13, № 2, p. 597
56. Vestergaard A.L., Christensen M., Andreasen M.F. et al. Vitamin D in pregnancy (GRAVITD)—a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes—study protocol // *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2023, v. 23, № 1, p. 177
57. Vilarino F.L., Bianco B., Lerner T.G. et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis // *Hum. Immunol.*, 2011, v. 72, № 4, pp. 359–363
58. Wagner C.L., Baggerly C., McDonnell S.L. et al. Post-hoc comparison of vitamin

- D status at three time points during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2015, v. 148, pp. 256–260
59. Yarmolinskaya M., Denisova A., Tkachenko N. et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis // *Gynecological Endocrinology*, 2021, v. 37, Sup. 1, pp. 40–43
60. Yu Z., Sun Y., Wang P. et al. Does vitamin D level associate with pregnancy outcomes in Chinese women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection embryo transfer? A retrospective cohort study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2023, v. 49, № 3, pp. 835–845

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԿԱՆԱՆՑ ԿԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ԿՐԱ ԿԻՏԱՄԻՆ Ը-Ի ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԱՍԴԵԿՏՆԵՐ

Համբարձումյան Դ.Մ.¹, Օկոև Գ.Գ.², Պողոսյան Ա.Պ.¹

¹ Էրեբունի բժշկական կենտրոն

² ԵՊԲՀ, հետբուհական և շարունակական կրթության ֆակուլտետի մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ վիտամին D (VD), պոլիկիստոզային ձվաբանների համախտանիշ, Էնդոմետրիոզ, արգանդի միոմա, հղիության բարդություններ:

Վիտամին D-ն (VD) ստերոիդ հորմոն է, որի ազդեցությունն իրականացվում է՝ հատուկ ներմիջուկային ընկալիչների (ՆԸԸ) վրա ազդելով: ՆԸԸ-ներն արտահայտվում են ոչ միայն ոսկրային հյուսվածքում և պարաթիրեոիդ գեղձերում, այլև խմուսային կոմպետենտ բջիջներում, մարսողական օրգաններում, հիպոթալամո-հիպոֆիզար համակարգում, վերարտադրողական համակարգի օրգաններում (ձվարաններ, արգանդ) և ընկերքի հյուսվածքներում:

Ըստ նշված հատկանիշների՝ VD-ի անբավարարությունը կարող է առաջացնել տարբեր պաթոլոգիաներ գինեկոլոգիայի և մանկաբարձության ոլորտում: Այս փաստը հատկապես հետաքրքրում է մանկաբարձ-գինեկոլոգներին: Նկատվել է կապ VD-ի անբավարարության և կանանց վերարտադրողական

առողջության վիճակի ու հղիության ընթացքի միջև:

Նշվել է այս վիտամինի զգալի ազդեցությունը ներարգանդային զարգացման սկզբից մինչև կյանքի վերջը, որ նրա հետագա ուսումնասիրությունը դարձնում է ժամանակակից բժշկության կարևոր ուղղություն: VD-ի օպտիմալ մակարդակի առկայությունը կնվազեցնի մանկաբարձական և պերինատալ բարդությունների ռիսկը, գինեկոլոգիական հիվանդացությունը:

VD-ի հետազոտումը և դրա անբավարարության ազդեցության ուսումնասիրությունը կանանց առողջության վրա կարևոր նշանակություն ունի ժամանակակից բժշկության համար, որ հնարավորություն է տալիս կանխատեսելու հիվանդության զարգացումը, դրա ընթացքի բնույթը, հնարավոր բարդությունների ռիսկը, որն էլ իր հերթին հնարավորություն կտա կատարելագործելու հիվանդների վարման տակտիկան և բուժման տևողությունը:

SUMMARY

SOME ASPECTS OF THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH

Ambartsumyan D.M.¹, Okoev G.G.², Poghosyan A.P.¹

¹ "Erebouni" Medical Center

² YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Continuing Education

Keywords: vitamin D, polycystic ovary syndrome, endometriosis, uterine fibroids, pregnancy complications.

Vitamin D (VD) is a steroid hormone, the effect of which is realized by influencing specific intranuclear VD receptors (VDR). VDR is expressed not only in bone tissue and parathyroid glands, but also in immunocompetent cells, digestive organs, hypothalamic-pituitary system, organs of the reproductive system (ovaries, uterus) and placental tissues.

Based on the mentioned features, VD deficiency can cause various pathologies in the field of gynecology and obstetrics. This fact is of particular interest to obstetricians and gynecologists. There was an association between VD deficiency and the state of women's reproductive health and the course of preg-

nancy.

A significant influence of this vitamin from the beginning of intrauterine development to the end of life has been noted, which makes its further study an important area of modern medicine. Achieving an optimal level of VD will reduce the risks of obstetric and perinatal complications and gynecological morbidity.

The study of VD and the impact of its deficiency on women's health is important for modern medicine; it makes it possible to predict the development of the disease, the nature of its course, the risk of possible complications, which in their turn will improve the patient management and the therapy duration.