

ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИТАМИН-D-СТАТУСА:

ПРИЧИНЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕНИЕ, МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Существует необходимость улучшения статуса витамина D. Витамин D не только влияет на процессы формирования костно-мышечной системы, но и активно участвует во многих внекостных эффектах холекальциферола. Современные публикации указывают на ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. Современный препарат витамина D3 – Детримакс – рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище (таблетированная форма, содержащая 1000 МЕ витамина D3 (холекальциферола)) и соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3. Профилактика дефицита витамина D должна быть приоритетным направлением деятельности в политике здравоохранения.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D.

N.A. BURALKINA, MD, E.E. ARUTYUNOVA, G.A. VLASOVA

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

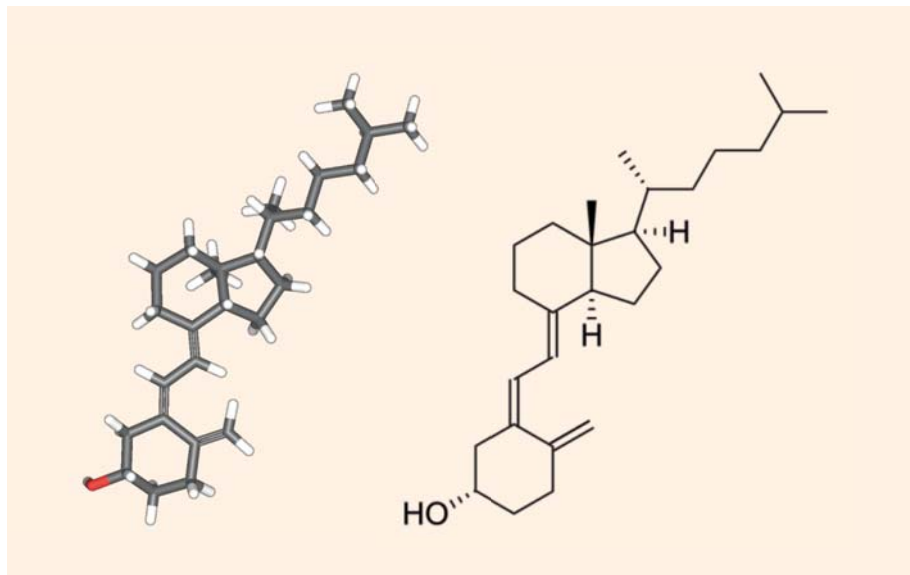
GLOBAL VITAMIN D STATUS PROBLEMS: CAUSES, PATHOGENETIC MECHANISMS, TREATMENT, PREVENTION MEASURES

There is a need to improve the status of vitamin D. Vitamin D not only affects the processes of formation of the musculoskeletal system, but also actively participates in many extra-osseous effects of cholecalciferol. Modern publications point to a number of positive effects of vitamin D for people of all ages. The modern vitamin D3 preparation Detrimax is recommended as an active food additive (tablet form containing 1000 IU of vitamin D3 (cholecalciferol)) and corresponds to the most frequent daily requirement for vitamin D3. Prophylaxis of vitamin D deficiency should be a priority in health policy.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency.

В начале 30-х годов прошлого столетия А. Виндаусом был открыт витамин D – это был четвертый по счету витамин, его назвали четвертой буквой латинского алфавита (D). Известны 2 формы витамина – эргокальциферол (витамин D2, который был открыт первым) и холекальциферол (витамин D3) (рис. 1).

Рисунок 1. Холекальциферол (Cholecalciferolum)



Главной функцией как холекальциферола, так и эргокальциферола является обеспечение всасывания кальция и фосфора из продуктов питания в тонком кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке). Известно, что значение витамина D для организма человека заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных эффектах холекальциферола. Витамин D является стероидным гормоном, необходимым для поддержания гормонального гомеостаза, и является компонентом для широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека [1, 2].

Кальциферол растворим в жирах. Жиры также необходимы для адекватного всасывания этого витамина в кишечнике. Витамин D имеет свойство накапливаться в жировой ткани, и запасы, накопленные в течение лета, могут постепенно расходоваться в зимние месяцы.

Витамин D2 абсорбируется преимущественно из обогащенных пищевых продуктов. Уровень витамина D3 зависит от его посту-

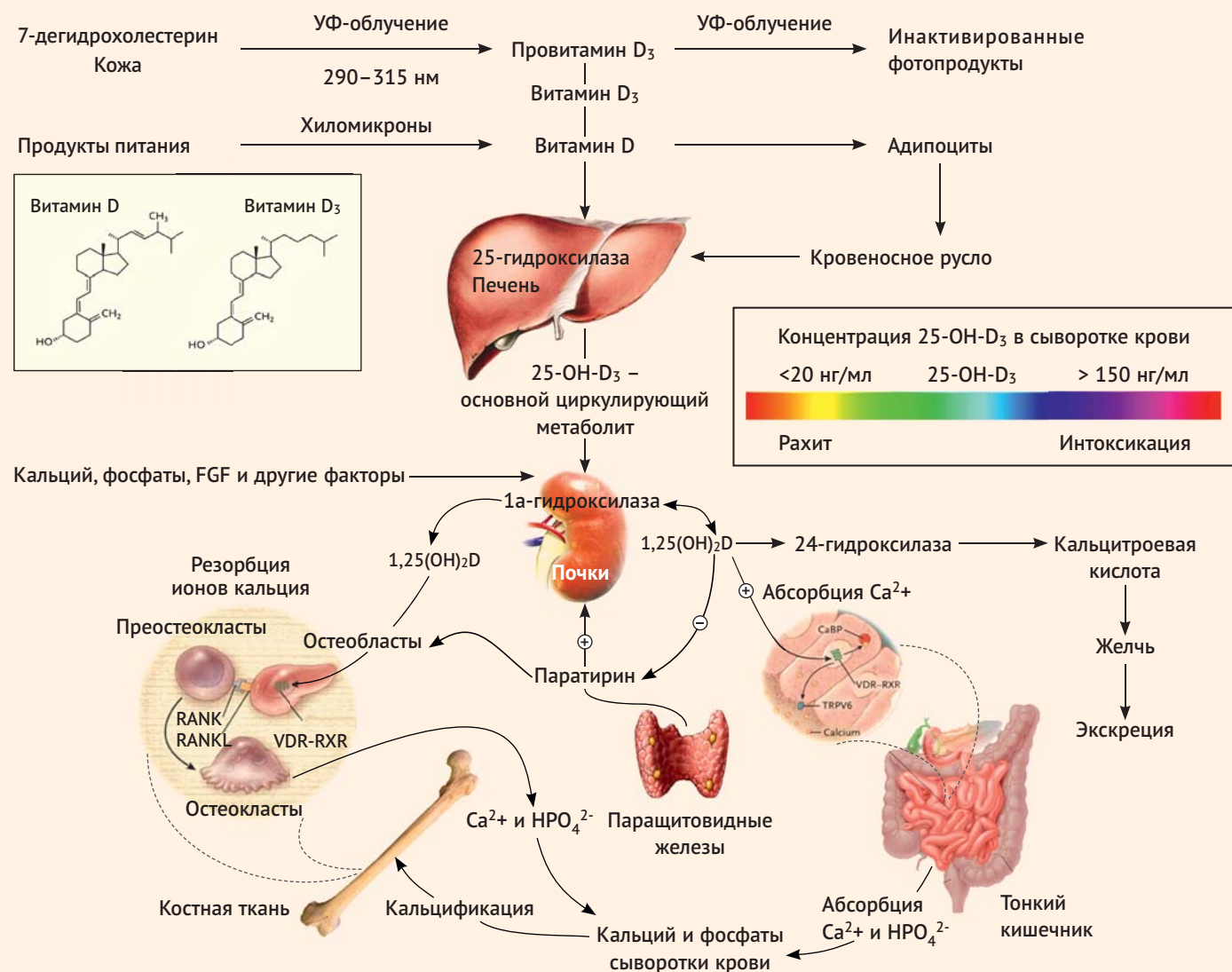
пления с пищей, а также от процессов его биосинтеза в эпидермисе. Большая часть витамина D в организме человека вырабатывается в дермальном слое кожи из предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерин) под воздействием солнечных лучей, в частности коротковолнового ультрафиолетового излучения спектра В. Около 95% витамина D₃ синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения [3, 4].

Особенности транспорта витамина D из кожи в кровь изучены недостаточно. Известно, что в крови витамин D₃ и витамин D₂ в комплексе с хиломикронами транспортируются по лимфатическим сосудам в кровеносное русло. В сыворотке крови комплексируется со специфическим белком (витамин-D-связывающим протеином – DBP), который представляет собой α-глобулин, вырабатываемый в печени, а его сродство к витамину D оказалось меньше, чем к его метаболитам. К примеру, витамин D₃ мог бы избирательно извлекаться из кожи этим

белком. Поскольку витамин D₃ образуется в самых глубоких слоях эпидермиса, дистанция, отделяющая его от кровотока, весьма мала. Однако простая диффузия этой гидрофобной молекулы в кровь маловероятна. Не исключено участие эпидермальных липопротеинов в транспорте витамина D₃ [5, 6].

Витамин D в обеих формах является провитамином. Для активации витамин D подвергается гидроксилированию в печени с образованием 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D₃, кальцидиол), затем под воздействием 1-α-гидроксилазы почечных канальцев или плаценты у беременных – в активную форму витамина D-1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол или D-гормон) [7]. В разнообразных тканях витамин D оказывает свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR), стероидом ядерного рецептора и внутриклеточного фактора транскрипции. Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени

Рисунок 2. Эффекты витамина D



реагируют на кальцитриол так, что полиморфизмы этого рецептора изменяют обычный режим функционирования [8, 9]. В тканях матки, яичников, плаценты, гипофиза имеются рецепторы к витамину D. Витамин D подавляет ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, препятствует антикоагулянтной активности, тем самым предотвращает развитие артериальной гипертензии. Активная форма витамина D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом (рис. 2) [10–12].

В течение последних лет было проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что дефицит витамина D был широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и имел место независимо от сезона

Оценка статуса витамина D и диагностические критерии: период полураспада 1,25 (ОН)₂-витамина D – несколько минут, более точная оценка состояния витамина D определяется с помощью измерений 25-гидроксиколекальциферола, который имеет период полураспада 2–3 недели [13]. Наиболее полезным и универсальным лабораторным показателем считается концентрация 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови, который показывает статус витамина D. Концентрация 25(ОН) D общего отражает поступление витамина D с обоих источников – кожи и через рот. Лучшим считается определение концентрации 25(ОН)D общего, за исключением недавно обнаруженного метаболита 3-эпи-25(ОН)D₃ [14, 15]. Минимальное значение, обеспечивающее оптимальное здоровье костей у большинства людей в популяции, составляет 20 нг/мл (50 нмоль/л).

Диагностически значимые пороги концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, утвержденные в Центральной Европе, следующие: концентрации ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствуют дефициту витамина D, который требует медикаментозного лечения; концентрации от 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л) соответствуют субоптимальному статусу витамина D, который говорит о необходимости умеренного увеличения суточной дозы витамина D; концентрации выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) соответствуют адекватному статусу витамина D; схемы и дозы препаратов следует сохранять; концентрации выше 50 нг/мл (125 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л) указывают на повышенное поступление витамина D; доза препаратов может быть сохранена для более низких концентраций этого диапазона или умеренно снижена при более высоких концентрациях; концентрации

выше 100 нг/мл (250 нмоль/л) представляют риск для общего состояния здоровья и необходимо сокращение/прекращение приема витамина D до достижения целевой концентрации 25(ОН) D; концентрации выше 200 нг/мл (500 нмоль/л) считаются токсичными и требуют прекращения приема препаратов витамина D до получения целевой концентрации 25 (ОН)D. Таким людям может быть необходимо специальное медицинское вмешательство для коррекции токсических эффектов.

Известно, что 1 млрд человек во всем мире имеет дефицит витамина D или его недостаточность. Дефицит и недостаточность витамина D в настоящее время рассматривается как глобальная проблема не только из-за распространенности, но и в связи с участием витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами в организме человека. В течение последних лет было проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что дефицит витамина D был широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и имел место независимо от сезона [16, 17]. Установлена четкая взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и развитием рахита у детей раннего возраста, нарушением минеральной плотности костной ткани у подростков и взрослых. Многие факторы влияют на статус витамина D. Самой частой причиной недостаточности или дефицита витамина D является его недостаточное поступление в организм [18–21]. В Северной Америке и Западной Европе лишь небольшое количество витамина поступает вместе с пищей (например, из рыбы) [22, 23]. Гиповитаминоз D более выражен зимой во всех возрастных группах жителей Азии, Европы, Латинской Америки, Ближнего Востока, Северной Америки [24]. Причинами дефицита витамина D у большей части российского населения являются как недостаточное его потребление с пищей, так и его низкий уровень синтеза в коже вследствие географического расположения территории РФ (низкая инсоляция) [25].

В летние месяцы ультрафиолетовое поглощение блокируют искусственные солнцезащитные кремы, крем для загара с SPF-30 уменьшает синтез витамина D на 95%. Несмотря на достаточное количество солнечного света даже в странах с высокой инсоляцией в году, например на Ближнем Востоке и в африканских странах, там тоже имеется дефицит витамина D [26]. Основной причиной дефицита витамина D является уменьшение его синтеза в коже из-за недостаточного ультрафиолетового облучения (анактиноз), поскольку очень мало пищевых продуктов содержат витамин D. Эффективность его синтеза кожей зависит в основном от двух факторов: степени пигментации кожи и возраста [27]. У темнокожих детей меланин выполняет функцию естественного солнцезащитного крема, поэтому у них значительно чаще развивается дефицит витамина D. Низкий уровень витамина отмечен у детей-инвалидов, длительное время пребывающих в закрытом помещении [28]. Дефицит витамина D при недостаточной его

абсорбции наблюдается при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, холестатических состояниях. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Именно поэтому растет интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека [29].

Современные публикации указывают на ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. До недавнего времени дефицит витамина D был связан главным образом с риском развития рахита, деминерализацией костной структуры [30]. В исследованиях последних лет отмечено, что снижение концентрации витамина D – потенциальный значимый фактор риска для таких заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые заболевания [31–33], сахарный диабет [34–36], артериальная гипертензия [37–39], аутоиммунные заболевания [40–42], нарушения обмена веществ [43, 44], инфекционные заболевания, вызванные снижением иммунитета [45], и некоторые психоневрологические расстройства [46]. Дефицит витамина D увеличивает частоту преждевременных родов, снижение веса при рождении и гипертонической болезни во время беременности [47–52]. Авторы полагают, что эти состояния могут возникать в результате недостаточного влияния витамина D на иммуносупрессию или плацентарное развитие у пациенток с дефицитом витамина D [53].

У здоровых женщин, проходящих ЭКО и перенос эмбрионов, обнаружена связь повышенного уровня эстрадиола во время гонадотропин-индуцированной стимуляции яичников и увеличения в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,787, p < 0,001$). Исследования показали более значительную частоту беременности и имплантации при высоком уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в фолликулярной жидкости у 84 бесплодных женщин, проходящих ЭКО, и предложили использовать уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в фолликулярной жидкости в качестве независимого предиктора успеха ЭКО-цикла [54]. Недавнее ретроспективное исследование показало, что негативный эффект дефицита витамина D опосредуется через эндометрий, но корреляции уровня дефицита с характеристиками стимуляции яичников или маркерами качества эмбриона обнаружено не было [8]. Несколько когортных исследований попытались оценить значения уровней витамина D у пациенток с бесплодием [8–12]. Результаты этих исследований противоречивы: некоторые данные показывают, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением частоты наступления беременности [8, 10], другие не находят связи D-дефицита с конечными репродуктивными исходами [11, 12]. Следует сказать, что число пациентов, включенных в эти исследования, мало, и в протоколах не соблюдалась политика переноса одного эмбриона (осуществлялся перенос до 4 эмбрионов, что могло существенно повлиять на исходы).

Недавнее клиническое испытание оценило влияние дефицита витамина D на частоту беременностей среди женщин, подвергавшихся ЭКО/ИКСИ с переносом одного эмбриона на 5-й день (стадия бластоцисты). В этом хорошо спланированном исследовании, включившем 368 бесплодных женщин, было показано, что дефицит витамина D приводит к существенному снижению частоты наступления беременности. Данная зависимость сохранялась после коррекции возможных смещающих факторов.

Для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности ($23,98 \pm 6,82$ нг/мл), в том числе при выраженной тазовой боли до $19,26 \pm 6,01$ нг/мл, что соответствует критериям дефицита. Обнаружена достоверно умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови ($-0,502$)

Необходимы новые исследования, которые смогут пролить свет на причины снижения частоты наступления беременности у женщин с дефицитом витамина D в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

До получения их результатов женщинам со сниженной фертильностью следует рекомендовать прием витамина D в дозе до 1 000 МЕ, а при установлении уровня витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови ниже 30 нг/мл увеличивать суточную дозу пропорционально глубине дефицита [55]. Увеличение числа доказательств благоприятного воздействия витамина D побудило к разработке общенациональных рекомендаций по профилактике дефицита витамина D в Польше (2009), Венгрии (2012) и Германии – Австрии – Швейцарии (2012) [56–58].

Существует мнение, что дефицит витамина D объясняет тяжесть течения эндометриоза [59]. Итальянские ученые впервые предположили, что количество витамина D может влиять на развитие эндометриоза, модулируя пролиферативную активность эндометриальных клеток в брюшной полости [60]. У участниц с уровнями витамина D, превышающими 28,2 нг/мл, наблюдали существенное увеличение риска эндометриоза в отличие от такового в группе условно здоровых женщин. Несмотря на полученные данные, исследователи подвергают сомнению ценность использования $25\text{-гидроксивитамина-D}_3$ в качестве маркера эндометриоза, отмечая, что значение 28,2 нг/мл имело недостаточную диагностическую чувствительность и специфичность. В другом исследовании были получены обратные результаты, свидетельствующие об увеличении риска эндометриоза у женщин с низким уровнем витамина D [61, 62]. Кроме того, женщины, страдающие

эндометриозом, имеют более высокий уровень 25-гидроксивитамина-D3 и более высокую экспрессию к рецепторам витамина D в эндометрии по сравнению с контрольной группой, при этом установлено повышение продукции витамин-D-связывающего белка в сыворотке и тканях брюшины. Именно он имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную активность иммунных клеток и цитокинов, поддерживающих эндометриоз, и недостаточную стимуляцию макрофагов [63].

Терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может позволить снизить дозу НПВС или совсем отказаться от этой группы лекарственных веществ, что, несомненно, является неоспоримым преимуществом в лечении этого сложного заболевания

Российские авторы отметили, что для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности ($23,98 \pm 6,82$ нг/мл), в том числе при выраженной тазовой боли до $19,26 \pm 6,01$ нг/мл, что соответствует критериям дефицита. Обнаружена достоверно умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови ($-0,502$) [64].

Другими авторами проводилось исследование по изучению экспрессии CD44 (ген-мишень на пути Wnt/ β -катенина) в эндометрии у женщин с эндометриозом и изучению влияния витамина D на его экспрессию. Пациенты с эндометриозом делились на две группы: одна группа лечилась по рутинному протоколу, а другая группа, наряду с рутинным протоколом, принимала 50 000 МЕ витамина D в неделю в течение 12–14 недель. Образцы крови, жидкости эндометрия и ткани эндометрия были получены из контрольной группы и групп эндометриоза до и после оперативного вмешательства. Концентрация растворимого CD44 в сыворотке крови и жидкости эндометрия у больных эндометриозом была выше, чем у здоровых женщин. Авторы пришли к выводу, что витамин D может контролировать и изменять этот процесс. Ученые предлагают продолжать исследования в данном направлении [65].

Итальянская группа авторов сравнивали уровни 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови у женщин с эндометриозом (пациентки с эндометриозом ($n = 127$) и с глубоким инфильтративным эндометриозом ($n = 90$)) и без него ($n = 217$). Авторы не получили различий в сравниваемых группах [66].

Интересен факт связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом. В связи

с этим обоснованно привлекают внимание работы, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Это заболевание, безусловно, ассоциировано с нарушением функций эндокринной и иммунной систем, а также с выраженной воспалительной реакцией. Дефицит витамина D, например, сопровождается почечную или печеночную недостаточность, синдромы мальабсорбции и мальдигестии, ожирение, и это может сосуществовать с разным лечением (например, с приемом противосудорожных, глюкокортикоидов, кетоконазола). Нелеченый дефицит витамина D может значительно снизить эффективность базисной терапии или изменить развитие болезни [63].

Дисменорея при эндометриозе является патогномичным симптомокомплексом и очень часто требует приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) вследствие выраженного болевого синдрома. Проведенное в 2012 г. исследование эффективности витамина D у пациенток с первичной дисменореей в отношении болевого синдрома показало статистически достоверное снижение выраженности боли после приема однократной дозы витамина D 300 000 МЕ в виде холекальциферола ($p < 0,001$). Таким образом, терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может позволить снизить дозу НПВС или совсем отказаться от этой группы лекарственных веществ, что, несомненно, является неоспоримым преимуществом в лечении этого сложного заболевания [67, 68].

Интересен факт связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом. В связи с этим обоснованно привлекают внимание работы, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Это заболевание, безусловно, ассоциировано с нарушением функций эндокринной и иммунной систем, а также с выраженной воспалительной реакцией

Показания для определения витамина D: Существуют различные клинические обстоятельства и состояния с участием всех возрастных групп, в которых оправданно измерение уровня 25(OH)D. Мы рекомендуем определение 25(OH)D: пациентам с рахитом, остеомалацией, с болями опорно-двигательного аппарата, склонностью к падениям, с идиопатическим и вторичным остеопорозом, включая пациентов с остеопоротическими переломами и низкоэнергетическими переломами в анамнезе разного происхождения; пациентам с нарушениями кальций-фосфорного обмена; пациентам с гиперпаратиреозом; пациентам с длительной глюкокортикоидной терапией при дозе преднизона 7 мг в день и выше; пациентам, принимающим противосудорожные

препараты; пациентам, принимающим кетоконазол; пациентам, принимающим препараты против СПИДа (антиретровирусную терапию); пациентам с синдромом мальабсорбции (целиакия, болезнь Крона, перенесших желудочно-кишечное шунтирование, кистозный фиброз, воспалительные заболевания кишечника); пациентам, которые находятся на длительной диете при лечении аллергии на коровье молоко, с непереносимостью лактозы/гиполактазией, находящимся полностью на энтеральном питании; с расстройствами пищевого поведения; пациентам с хронической болезнью почек стадии 3–5 и реципиентов почечных трансплантатов; пациентам с печеночной недостаточностью и/или холестазом; пациентам с гранулематозными заболеваниями (туберкулез, саркоидоз); пациентам с разными типами рака; пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертензией; пациентам с некоторыми хроническими аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, дерматомиозит, СКВ); пациентам, поступившим в больницу с некоторыми инфекционными заболеваниями

(гепатит С, рецидивирующие острые инфекции нижних дыхательных путей) и хроническими аллергическими заболеваниями, такими как атопический дерматит или атопическая астма [69].

Таким образом, большое число фактов свидетельствует о том, что аномальные уровни витамина D и нарушения его сигнальных путей могут играть ключевую роль в развитии акушерских и гинекологических заболеваний. Недостаточность или дефицит витамина D, нарушение его метаболизма, аномалии VDR существенно влияют на репродуктивную систему.

На рынке представлен современный препарат витамина D3 (ДЕТРИМАКС). Детримакс рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище по ½ таблетке в сутки во время еды. Таблетированная форма, содержащая 1000 МЕ витамина D3 (холекальциферола), соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Reproduktsii, 2016, 4: 28–36. (in Russian).
2. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: 2005, 152 с.
3. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol Res Nurs, 2007, 9(2): 117–129.
4. Holick MF. Medical progress: D vitamin deficiency. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266–281.
5. Bouillon R, Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanism. J Cell Biochem, 2003, 88: 332.
6. Garner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. McGrawHill Medical. 2007. P. 696.
7. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr, 2005, 135(2): 317–322.
8. Lanham-New SA, Buttriss JL, Miles LM, et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. British Journal of Nutrition, 2011, 105(1): 144–156.
9. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby A-L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. Molecular Nutrition and Food Research, 2010, 54(8): 1092–1102.
10. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case-control study. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(2): 164–168.
11. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(6): 551–554.
12. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF et al. Vitamin D and regulation of placental inflammation. J Immunol, 2011, 186(10): 5968–5974.
13. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103(3–5): 631–634.
14. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS et al. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 3055–3061.
15. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D et al. The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D3 is present in adult serum. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 163–168.
16. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. Ann Epi, 2009, 19: 468–483.
17. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 558–642.
18. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гунин А.Г., Тришина Е.Н. Дефицит витамина D во время беременности и грудного вскармливания. Современные проблемы науки и образования, 2015, 4.
19. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. British Journal of Nutrition, 2009, 102, N.6-P 876–881.
20. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – An interventional study. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002, 109(8): 905–908.
21. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 3(5): 1535–1541.
22. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol Res Nurs, 2007, 9(2): 117–129.
23. Holick MF. Medical progress: D vitamin deficiency. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266–281.
24. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн., 2009, 3(37): 63–69.
25. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Вопросы питания, 2017, 86(2): 47–62.
26. Alshishtwy MM. To be or not to be exposed to direct sunlight: vitamin D deficiency in Oman. SQU Med J, 2011, 11: 196–200.
27. Mason RS, Reichrath J. Sunlight Vitamin D and Skin Cancer. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13: 83–97.
28. Madhusmita Misra, Motil KJ, Drezner MK, Hoppin AG. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. Available at: <http://www/uptodate.com>. Accessed Apr 11, 2015.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007, 357: 266–281.
30. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest, 2006, 116: 2062–2072.

31. Garland CF, French CB, Baggerly LL et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res*, 2011, 31: 617–622.
32. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epi*, 2009, 19: 468–483.
33. Grant WB. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 2010, 101: 130–136.
34. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 1005–1015.
35. Khan H, Kunutsor S, Franco OH et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*, 2012, 30: 1–9.
36. Pittas AG, Nelson J, Mitri J et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2012, 35: 565–573.
37. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 2007, 20: 713–719.
38. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 307–314.
39. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metaanalysis. *J Hypertens*, 2011, 29: 636–645.
40. Littorin B, Blom P, Schölin A et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 2006, 49: 2847–2852.
41. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem*, 2008, 105: 338–343.
42. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 2006, 118: 1950–1961.
43. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*, 2008, 57: 298–305.
44. Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermatoendocrinol*, 2012, 4: 212–224.
45. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest (Suppl.)*, 2012, 243: 92–102.
46. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1135–1141.
47. Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *J Gynecol Obstet Invest*, 1981, 12(3): 155–161.
48. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol*, 2009, 81(1): 17–24.
49. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(5): 548–551.
50. August P, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH. Abnormal 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(4): 1295–1299.
51. Frolich A, Rudnicki M, Storm T, Rasmussen N, Hegedus L. Impaired 1, 25-dihydroxyvitamin D production in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 47(1): 25–29.
52. Haugen M, Brantsaeter AL, Trostad L, Alexander J, Roth C, Magnus P et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009, 20(5): 720–726.
53. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, 311(5768): 1770–1773.
54. Ozkan S, Jindal S, Greenfield K et al. Replete vitamin B stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1314–1319.
55. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, 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): 2032–2040.
56. Charzewska J, Chlebna-Sokol D, Chybicka A et al. Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish recommendation 2009. *Endokrynol Pol*, 2010, 61: 228–232.
57. Takacs I, Benko I, Toldy E et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil*, 2012, 153(Suppl.): 5–26.
58. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60: 214–246.
59. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практ. медицина*, 2013, 7(76): 42–7. / Mal'tseva L.I., Vasil'eva E. N. Novye podkhody k otsenke roli vitamina D v reproduktivnom zdorov'e zhenshchiny. *Prakt. Meditsina*, 2013, 7(76): 42–7 (in Russian).
60. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(5): 420–30.
61. 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): 1137–45.
62. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocrinology*, 2014, 146(4): 1956–64.
63. Lasco A, Catalano A, Benvenaga 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, 172(4): 366–7.
64. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токаева Э.С., Барсегян Л.К., Шкрели И., Маратов Д.И., Сименел Е.С., Белов Д.А., Нижник А.Н. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент*, 2018, 4(16): 34–39.
65. Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J, Khodarahmian M, Khanlarkhani N, Sobhani A. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018 Apr, 178: 150–158. doi: 0.1016/j.jsbmb.2017.12.001. Epub 2017 Dec 9.
66. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Drudi D, Roncella E, Vercellini P. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: Results of a Case-Control Study. *Reprod Sci*, 2018 Jan 1: 1933719118766259. doi: 10.1177/1933719118766259.
67. Lasco A, Catalano A, Benvenaga 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, 172(4): 366–367.
68. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*, 2016, 4: 28–36.
69. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2014, 2: 110–115.