

Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор

Г.Е. Чернуха, ORCID: 0000-0002-9065-5689, c-galina1@yandex.ru

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

История открытия витамина D (VD) перешагнула 100-летний рубеж. Изначально дефицит VD ассоциировали с развитием рахита у детей. Позже на основании ряда исследований было установлено, что дефицит VD является фактором риска остеопороза у мужчин и женщин. Однако традиционное представление о VD как об основном регуляторе кальциево-фосфорного обмена за последние два десятилетия претерпело кардинальные изменения. Предпосылкой к пересмотру роли VD и спектра его биологических свойств явилась идентификация распределения его специфических рецепторов в организме. Рецепторы VD экспрессируются в кишечнике, щитовидной и паращитовидных железах, почках, яичниках, матке, плаценте, гипоталамусе, гипофизе и играют жизненно важную роль не только в гомеостазе кальция. В соответствии с этим был модифицирован перечень органов – мишеней для действия VD. Недостаточность VD, исчисляющаяся пандемическими масштабами, является фактором, повышающим риск развития не только остеопороза, но и целого ряда других заболеваний. Наблюдательные и эпидемиологические исследования показали, что нарушения репродуктивной системы очень часто сочетаются с недостаточностью/дефицитом VD. Последующие научные изыскания, направленные на установление роли VD в формировании той или иной патологии репродуктивной системы, продемонстрировали весьма неоднозначные результаты. VD признан неотъемлемым компонентом поддержания репродуктивного здоровья женщины. Конечно, наличие установленной ассоциации не является доказательством причинно-следственной связи, и в силу этого существует необходимость проведения дополнительных испытаний. Данный обзор посвящен влиянию VD на функцию яичников и формированию различных дисфункциональных состояний.

Ключевые слова: витамин D, фолликулогенез, овуляция, синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, рак яичников

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор. *Медицинский совет.* 2021;(3):44–49. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-44-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ovarian effects of vitamin D: a systematic review

Galina E. Chernukha, ORCID: 0000-0002-9065-5689, c-galina1@yandex.ru

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The history of the discovery of vitamin D (VD) has crossed 100 years. Initially, VD deficiency was limitedly associated with the development of rickets in children. Later, on the basis of a number of studies, it was found that VD deficiency is a risk factor for osteoporosis in men and women. However, the traditional concept of VD as the main regulator of calcium-phosphorus metabolism has undergone dramatic changes over the past two decades. A prerequisite for revising the role of VD and the spectrum of its biological properties was the identification of the distribution of its specific receptors in the body. VD receptors are expressed in the intestine, thyroid and parathyroid glands, kidneys, ovaries, uterus, placenta, hypothalamus, pituitary gland and play a vital function not only in calcium homeostasis. Accordingly, the list of target organs for VD action has been modified. VD deficiency, calculated on a pandemic scale, is a factor that increases the risk of developing not only osteoporosis, but also a number of other diseases. Observational and epidemiological studies have shown that reproductive system disorders are very often combined with VD insufficiency / deficiency. Subsequent scientific research aimed at establishing the role of VD in the formation of a particular pathology of the reproductive system has shown very ambiguous results. VD is recognized as an essential component of maintaining a woman's reproductive health. Of course, the presence of an established association is not evidence of a causal relationship. There is a need for additional testing. This review focuses on the effect of VD on ovarian function and the formation of various dysfunctional conditions.

Keywords: vitamin D, folliculogenesis, ovulation, polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure, ovarian cancer

For citation: Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Ovarian effects of vitamin D: a systematic review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(3):44–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-44-49.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В РФ недостаточная обеспеченность витамином D (VD) среди взрослого и детского населения достигает 80%. Дефицит VD характеризуется гендерными различиями: среди женщин его частота достигает 89–95,5%, среди мужчин – 47,25–77,8%. Патогенетические механизмы развития гиповитаминоза преимущественно связаны с неполноценным синтезом эндогенного VD вследствие недостаточной инсоляции и в меньшей – его недостаточного потребления с продуктами питания [1]. Сезонные колебания VD варьируются от максимальных значений в сентябре – октябре до минимальных в январе – апреле.

Понятие «витамин D» объединяет ряд соединений (D1 – D5), сходных по химическому строению. VD2 и VD3 рассматриваются в качестве основных метаболитов, присутствующих в сыворотке крови. VD в классическом понимании радикально отличается от других витаминов. По химическому строению его относят к секостероидам – подклассу стероидов, характеризующихся высокой биологической активностью. VD, как и стероидные гормоны, синтезируется из холестерина и проходит схожие стадии преобразования в активную форму при участии гидроксилазы (1 α -гидроксилазы) – основных ферментов метаболизма стероидных гормонов. Большая часть VD тесно связана с VD-связывающим протеином, то есть находится в неактивной форме, соответственно менее 1% VD циркулирует в свободной форме и проявляет биологическую активность. Сходство VD с гормонами определяется также наличием специфических ядерных рецепторов (VD-R) в органах-мишенях (кишечнике, костной ткани, паращитовидных железах, яичниках, матке, плаценте, гипоталамусе, гипофизе). Именно при взаимодействии VD-R с собственным лигандом реализуется многообразие биологических эффектов. Учитывая гормональную активность VD, некоторые авторы предлагают использовать термин D-гормон [2]. Ранее проведенные исследования позволили сформировать четкое представление о классическом влиянии VD на кальциево-фосфорный обмен. В настоящее время основное внимание исследователей сфокусировано на определении неклассических эффектов VD. Научные изыскания последних 20 лет, посвященные установлению роли VD в функционировании репродуктивной системы, продемонстрировали весьма неоднозначные результаты. Отдельно можно выделить работы, направленные на изучение влияния витамина на овариальную функцию и формирование дисфункциональных состояний.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА Фолликулогенез

Большая часть научных исследований подтверждает вовлеченность VD в регуляцию функции яичников. Сложный и многоступенчатый процесс фолликулогенеза контролируется факторами роста и гормонами, среди которых наиболее важным является антимюллеров гормон (АМГ). В настоящее время широко обсуждается влияние VD на уровень АМГ. Первое доказательство взаимосвязи VD и АМГ на молекулярном и клеточном уровнях было основано на идентификации в промоторной области гена АМГ функционально-

го элемента, чувствительного к VD (VDRE – vitamin D response element), который обеспечивает прямую связь VD с уровнем экспрессии гена АМГ [3]. У мышей с нокаутом по VD-R и CYP27b1 (25-гидроксивитамин D 1 α -гидроксилаза) при гистологическом исследовании яичников были выявлены гиперплазия интерстициальной ткани, недостаточное развитие фолликулов и отсутствие овуляции [4, 5]. Z. Merhi et al. в своей работе продемонстрировали зависимость дефицита VD в фолликулярной жидкости с повышенной экспрессией рецептора АМГ II типа (АМГ-RII) в клетках гранулезы, тем самым подтвердили способность VD регулировать активность последнего [6]. В другом исследовании при культивировании преантральных фолликулов с низкой дозой VD (25 пг/мл) отмечалось повышение уровня выживаемости витрифицированных ооцитов. Однако после достижения антральной стадии высокая доза VD (100 пг/мл) оказалась более эффективной для стимуляции роста фолликулов. По заключению авторов фолликулы чувствительны к VD как на ранней, так и на поздней стадии своего развития, и это влияние носит дозозависимый характер [7]. В ряде работ показан сезонный характер изменения уровня АМГ и установлена ассоциация с дефицитом VD [6, 8].

В 2017 г. были опубликованы результаты одного из крупных ретроспективных исследований по изучению влияния общего/биодоступного VD на показатели овариального резерва, реакцию яичников на стимуляцию у доноров ооцитов, а также на репродуктивный результат у реципиентов. В ходе исследования не было выявлено значимой ассоциации VD с указанными конечными точками исследования [9]. Однако эти результаты не согласуются с другими научными данными об отрицательном влиянии низкого уровня VD на исходы вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [10, 11].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2021 г. (18 наблюдательных и 6 интервенционных исследований), указывают на разнонаправленную связь между VD и АМГ, зависящую от овulatorного статуса женщин. Так, уровень АМГ снижался на фоне компенсации дефицита VD у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (0,53, 95% ДИ 0,91–0,15, $p < 0,007$), в то время как у овулирующих женщин без СПКЯ его значения увеличивались после приема VD (0,49, 95% ДИ от 0,17 до 0,80, $p = 0,003$). По мнению авторов, в основе дифференцированного влияния VD на фолликулогенез лежат различия между терминально дифференцированными (лютеинизированными) клетками гранулезы здоровых женщин и гранулезными клетками незрелых фолликулов пациенток с СПКЯ, а также изменения экспрессии гена АМГ через VDRE и другие внутриклеточные сигнальные пути. Уровень АМГ не коррелирует с овариальным резервом при СПКЯ и гипоталамической аменорее, так как при этих состояниях АМГ отражает конкретную стадию остановки развития фолликулов, а не овариальный резерв. Взаимосвязь между VD и АМГ представляется достаточно сложной, нелинейной, в связи с чем необходимы рандомизированные испытания на больших выборках женщин, оценивающие различные диапазоны VD и овulatorный статус женщин [12].

Участие витамина D в стероидогенезе

Результаты ряда исследований подтверждают влияние VD на экспрессию и активность стероидогенных ферментов [13]. В работе Z. Merhi et al. при обработке культуры клеток гранулы VD отмечалось повышение активности фермента 3-βHSD, не было выявлено влияния на ароматазу и продукцию эстрадиола (E2) [14]. В аналогичной работе G. Parikh et al. в культуре ткани яичника дотация VD сопровождалась увеличением секреции прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрогена на 21% без существенного эффекта на синтез андрогенов [15]. Однако в другом исследовании было отмечено, что тестостерон может изменять транскрипционную активность VD-R в клетках гранулы у млекопитающих [16]. Взаимодействие AMГ с высокоспецифичным AMГ-RII осуществляется через сигнальную систему Smad 1/5/8 (Smad-факторы транскрипции, ключевые внутриклеточные эффекторы). Обработка культуры клеток VD сопровождалась снижением экспрессии AMГ-RII и интенсивности фосфорилирования Smad 1/5/8 с последующей модуляцией влияния AMГ на дифференцировку гранулезных клеток [15]. Результаты экспериментальных исследований по влиянию VD на синтез эстрогенов более убедительны. Исследование клеток гранулы человека [16], свиней, коз [17] продемонстрировали стимулирующее влияние VD на синтез эстрадиола/эстрогена и активность ароматазы (CYP19A1), которая конвертирует андрогены в эстрогены. Полученные результаты можно объяснить тем, что VDRE присутствует в промоторе гена, кодирующего ароматазу. В исследовании S. Bakhshalizadeh et al. в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ VD снижали экспрессию генов стероидогенных ферментов (P450_{sc}, CYP11A1, StAR, CYP19A1, 3β-HSD) и уменьшали образование прогестерона и 17β-эстрадиола. При проведении иммуноблоттинга было показано, что VD увеличивает фосфорилирование 5' – аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, участвующей в синтезе стероидных гормонов [18]. F. Masjedi et al. культивировали клетки гранулы (120 женщин с СПКЯ – СПКЯ-КГ и 100 здоровых женщин – Н-КГ) с VD. Базальная секреция эстрогена и прогестерона Н-КГ была значительно выше, чем у СПКЯ-КГ. VD значительно увеличивал активность ароматазы и 3β-HSD во всех клеточных культурах. Базальный уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в СПКЯ-КГ был заметно выше, чем у Н-КГ, активность последних снижалась после обработки VD. Апоптоз клеток напрямую коррелировал с уровнями АФК. Авторы пришли к выводу, что VD улучшает функции Н-КГ и СПКЯ-КГ за счет влияния на стероидогенез и ферментативную антиоксидантную защиту [19]. У мышей с нокаутом по VD-R выявлен гипергонадотропный гипогонадизм, сопровождающийся снижением активности ароматазы, что указывает на потенциальную роль VD в биосинтезе эстрогенов и экспрессии генов ароматазы [12]. Таким образом, многочисленные исследования *in vitro* демонстрируют определенную степень вовлеченности VD в сложные механизмы стероидогенеза. Однако для более детального анализа требуется проведение дополнительных испытаний.

ВИТАМИН D И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПКЯ – одна из самых распространенных эндокринопатий среди женщин репродуктивного возраста (15–20%). Заболевание сочетает в себе нарушения функции репродуктивной системы (гиперандрогению, олиго-, ановуляцию, бесплодие) и метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2-го типа, ожирение, дислипидемию). Высокая частота дефицита VD при СПКЯ (до 82%) предполагает его взаимосвязь с формированием различных симптомов СПКЯ [20, 21]. Дефицит VD ассоциирован с изменением гомеостаза кальция. Уровень внутриклеточного кальция определяет интенсивность инсулин-опосредованных внутриклеточных сигналов, в том числе в овариальной ткани, соответственно может влиять на фолликулогенез и овуляцию. Низкий уровень VD ассоциирован с низкой экспрессией и активностью ароматазы, участвующей в синтезе эстрогенов из андрогенов. Избыток последних, в свою очередь, может блокировать овуляцию и способствовать формированию мультифолликулярной структуры яичников [22]. S. Hahn et al. при обследовании группы женщин с СПКЯ (n = 120) обнаружили отрицательную корреляционную связь между VD, ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды) и ИСА (индекс свободных андрогенов) [23]. E. Wehr et al. провели схожее по структуре исследование и установили положительную корреляцию VD только с ГСПС. Уровень VD не влиял на значения ИСА и тестостерона [24]. В исследовании L. Pal et al. пациентки с ожирением, СПКЯ и дефицитом VD принимали высокие дозы VD и кальция. Через 3 месяца терапии отмечалось снижение уровня общего тестостерона и андростендиона. Уровни ГСПС, ИСА и параметры инсулинорезистентности оставались неизменными [25]. В другой работе у пациенток с СПКЯ дотация VD сопровождалась снижением высоких концентраций AMГ в сыворотке крови, что подтверждает вовлеченность его в процессы регуляции фолликулогенеза [6]. В формировании СПКЯ важную роль играют такие эпигенетические нарушения, как ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, частота которых достигает 50%. В исследованиях по изучению влияния VD на метаболизм глюкозы у пациенток с СПКЯ было показано, что VD повышает чувствительность к инсулину за счет прямого влияния на секрецию инсулина через VD-R, экспрессирующиеся на β-клетках поджелудочной железы. Необходимо отметить, что последовательность VD-R была обнаружена в промоторе гена, кодирующего инсулин, а транскрипция гена инсулина активируется VD [26]. Предполагается, что влияние VD на чувствительность тканей к инсулину зависит от уровня внутриклеточного кальция, который необходим для передачи клеточных сигналов в инсулинозависимых тканях (мышцы и жировая ткань) [27]. Резистентность к инсулину ассоциирована с повышением концентрации глюкозы, которая может модифицировать белки, липиды, нуклеиновые кислоты неферментативным образом в конечные продукты гликозилирования (AGE). Повышенная концентрация AGE в плазме, в клетках

теки и гранулезы наблюдается у пациенток с СПКЯ. Данные соединения образуют устойчивую связь с собственными рецепторами (sRAGE) с последующим образованием активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. В процессы нарушения фолликулогенеза вовлечены AGE и их рецепторы. Противовоспалительные свойства VD позволяют нивелировать эффекты AGE [28].

При проведении 20-недельной программы по изменению образа жизни у части женщин с ожирением/СПКЯ после компенсации недостатка/дефицита VD отмечались большая степень снижения холестерина и уменьшение окружности талии, по сравнению с группой контроля [29]. Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита VD. Депонирование последнего в подкожно-жировой клетчатке способствует развитию дефицита в системном кровотоке. По данным исследования J. Wortsman et al. [30], при ожирении биодоступность перорального VD может быть снижена на 50% по сравнению с лицами без ожирения. Пациентам с ожирением для восполнения дефицита или поддержания адекватных уровней VD в крови требуются дозы в 2–3 раза выше, чем для пациентов с нормальной массой тела. Для лиц с риском дефицита VD при невозможности контроля его уровня во время длительного (> 6 месяцев) лечения рекомендуется придерживаться доз не более 10 000 МЕ в сутки [31, 32]. Таким образом, накопленные данные достаточно убедительно отражают наличие взаимосвязи дефицита VD с метаболическими нарушениями при СПКЯ. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на проведение полноценного анализа влияния VD в формировании гормональных нарушений и снижении фертильности при СПКЯ.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

В одном из исследований проводилась оценка влияния VD на количество полученных ооцитов и эмбрионов, а также на частоту наступления беременности у пациенток с СПКЯ в программе ЭКО/ИКСИ. Полученные результаты свидетельствуют о положительной корреляции VD с количеством полученных ооцитов и эмбрионов ($p = 0,001/0,03$). Увеличение VD в сыворотке крови на 3 нг/мл ассоциировалось с получением дополнительно одного ооцита. Однако корреляции уровня VD с частотой наступления беременности выявлено не было [33]. В другом исследовании проведена попытка оценить эффективность индукции овуляции при ановуляторном бесплодии у пациенток с СПКЯ. При уровне VD < 30 нг/мл вероятность живорождений была ниже на 44%. Повышение уровня VD на 1 нг/мл увеличивало вероятность живорождений на 2%. У пациенток, компенсированных по VD, отмечались большие значения толщины эндометрия ($8,7 \pm 2,3$ vs $7,3 \pm 1,7$, $p = 0,003$) [34]. Учитывая высокую распространенность дефицита VD среди пациенток с нарушенной репродуктивной функцией, добавление последнего в терапевтические схемы может улучшить репродуктивные исходы при индукции овуляции.

ВИТАМИН D И ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Принимая во внимание влияние VD на синтез АМГ, который является маркером овариального резерва, можно предположить его вклад в генез преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). В некоторых исследованиях, проведенных с участием женщин с ПНЯ, была установлена отрицательная корреляция между дефицитом VD и уровнем ФСГ [35]. Хотя другие исследования не подтвердили зависимости изменений гормонального профиля от уровня VD, тем не менее дефицит VD ассоциирован с более низкими значениями АМГ и более высоким уровнем ФСГ [36]. Результаты большинства исследований подтверждают регулирующее влияние VD на синтез АМГ *in vitro*. Однако его роль в качестве регулятора выработки АМГ яичниками остается спорной. В единственном исследовании N. Dennis et al. через 7 дней от начала терапии VD (50 000 МЕ в неделю) отмечалось повышение АМГ на 12,9% [37]. Сложная нелинейная взаимосвязь VD с АМГ указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, результаты которых позволят включить VD в терапевтические схемы лечения нарушений репродуктивной системы, ассоциирующихся с преждевременным старением яичников.

ВИТАМИН D И РАК ЯИЧНИКОВ

Эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную корреляцию риска развития рака яичников с ультрафиолетовым излучением, которое необходимо для синтеза VD в коже. Данный феномен позволил высказать предположение об участии последнего в генезе рака яичников [38]. При анализе концентрации VD у больных раком яичников были выявлены более низкие значения (< 20 нг/мл), чем в контрольной группе. При снижении уровня VD < 10 нг/мл отмечались более агрессивные формы заболевания и низкий уровень выживаемости [39]. Было установлено, что некоторые полиморфизмы гена VD-R ассоциированы с более высоким риском рака яичников. Наиболее клинически значимым является полиморфизм одиночного нуклеотида FokI, участвующего в экспрессии белка VD-R с более длинной аминокислотной последовательностью [38]. Противоопухолевый механизм действия VD может быть основан на подавлении клеточной пролиферации за счет модуляции регуляторных белков клеточного цикла (p21, p27, циклины). В одной из работ были продемонстрированы ингибирование клеточного цикла в фазе G2/M и индукция гибели раковых клеток яичника в результате увеличения экспрессии мРНК белка GADD45a (белок стресса, модулирует апоптоз, стабильность генома и репарацию ДНК). За счет модуляции метаболизма глюкозы и жирных кислот в раковых клетках VD способствует подавлению ангиогенеза в опухоли и метастазирования. По мнению авторов, VD не может вылечить рак яичников, однако, сбалансированность по витамину D может в некоторой степени снизить риск заболевания [38].

В настоящее время нет четких рекомендаций относительно терапевтических схем использования VD в коррекции метаболических и эндокринных нарушений у женщин. Доказательства перспективного использования VD в лечении нарушений репродуктивных нарушений основаны на интервенционных неконтролируемых исследованиях. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2017), оптимальным уровнем следует считать концентрацию VD в сыворотке крови 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) [40]. Ежедневный прием 1 000–2 000 МЕ в сутки нативной формы VD (рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол) позволяет поддерживать его оптимальный уровень в возрастной группе 18–70 лет. Наиболее убедительные результаты, полученные в исследованиях по изучению эффективности и профиля безопасности колекальциферола, позволяют использовать его даже в высоких дозах. Для коррекции недостаточности (20–30 нг/мл) или дефицита VD (< 20 нг/мл) рекомендованы дозы колекальциферола 4 000 МЕ 2 раза в сутки или 50 000 МЕ в неделю в течение 4 (при недостаточности) – 8 (при дефиците) недель. У пациентов с ожирением, синдромом мальабсорбции, а также при приеме препаратов, нарушающих метаболизм VD, целесообразен прием более высоких доз колекальциферола (6 000–10 000 МЕ) в ежедневном режиме [41, 42]. В настоящее время польская фармакологическая компания Medana Pharma, S.A. выпускает препарат колекальциферола в дозах 4 000, 10 000 МЕ в капсулах

(Фортедетрим). Данная форма выпуска позволяет быстро компенсировать недостаток/дефицит VD, сохраняя высокую приверженность терапии.

Согласно инструкции, для коррекции выявленного дефицита или недостаточности витамина D рекомендован ежедневный прием двух капсул ФортеДетрим® по 4 000 МЕ или прием в режиме 1 раз в неделю 5 капсул по 10 000 МЕ (в течение 8 недель при лечении дефицита, в течение 4 недель при лечении недостаточности)¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа имеющейся информации можно сделать вывод, что существует взаимосвязь VD с метаболическими и гормональными параметрами. Это указывает на его потенциальную роль в генезе многих заболеваний, в том числе ассоциированных с нарушением репродуктивной функции. Результаты проведенных исследований хотя и не позволяют установить причинно-следственную связь недостатка/дефицита VD с различными расстройствами, однако подтверждают целесообразность использования VD для коррекции эндокринно-метаболических нарушений. Существует необходимость проведения дополнительных научных исследований для подтверждения терапевтических преимуществ дотации VD и разработки оптимальных схем терапии.

Поступила / Received 12.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

¹ Справочник лекарственных средств. ФортеДетрим (Fortedetrim): инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/fortedetrim>.

Список литературы / References

- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рогожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;(3):15–20. doi: 10.14341/osteo10038.
- Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;(3):15–20. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo10038.
- Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., Adams J.S., Hewison M. Vitamin D and DBP: the Free Hormone Hypothesis Revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.
- Wong H.Y.Q., Li H.W.R., Lam K.S.L., Tam S., Shek C.C., Lee C.Y.V. et al. Independent Association of Serum Vitamin D with Anti-Müllerian Hormone Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):634–641. doi: 10.1111/cen.13816.
- Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T., Aya K., Kato S., Seino Y. Vitamin D Is An Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads. *Endocrinology*. 2000;141(4):1317–1324. doi: 10.1210/endo.141.4.7403.
- Panda D.K., Miao D., Tremblay M.L., Sirois J., Farookhi R., Hendy G.N., Goltzman D. Targeted Ablation of the 25-Hydroxyvitamin D 1 α -Hydroxylase Enzyme: Evidence for Skeletal, Reproductive, and Immune Dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7498–7503. doi: 10.1073/pnas.131029498.
- 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):E1137–1145. doi: 10.1210/jc.2013-4161.
- Xu J., Hennebold J.D., Seifer D.B. Direct Vitamin D3 Actions on Rhesus Macaque Follicles in Three-Dimensional Culture: Assessment of Follicle Survival, Growth, Steroid, and Antimüllerian Hormone Production. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1815–1820.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.037.
- Krishnan A.V., Moreno J., Nonn L., Malloy P., Swami S., Peng L. et al. Novel Pathways That Contribute to the Anti-Proliferative and Chemopreventive Activities of Calcitriol in Prostate Cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3–5):694–702. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.051.
- Fabris A.M., Cruz M., Iglesias C., Pacheco A., Patel A., Patel J. et al. Impact of Vitamin D Levels on Ovarian Reserve and Ovarian Response to Ovarian Stimulation in Oocyte Donors. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(2):139–144. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.05.009.
- Ozkan S., Jindal S., Greenesid K., Shu J., Zeitlian G., Hickmon C., Pal L. Replete Vitamin D Stores Predict Reproductive Success Following In Vitro Fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1314–1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
- Rudick B., Ingles S., Chung K., Stanczyk F., Paulson R., Bendikson K. Characterizing the Influence of Vitamin D Levels on IVF Outcomes. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3321–3327. doi: 10.1093/humrep/des280.
- Moridi I., Chen A., Tal O., Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;12(6):1567. doi: 10.3390/nu12061567.
- Lundqvist J. Vitamin D as a Regulator of Steroidogenic Enzymes. *F1000Research*. 2014;3:155. doi: 10.12688/f1000research.4714.1.
- Irani M., Merhi Z. Role of Vitamin D in Ovarian Physiology and Its Implication in Reproduction: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460–468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
- Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L., Seto-Young D. 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):754–757. doi: 10.1055/s-0030-1262837.
- Herian M., Luck M.R., Greziak M. The Influence of Testosterone on the Expression and Function of Vitamin D3 Receptor (VDR) Protein in the Porcine Ovarian Follicle. *Physiol Res*. 2018;67(3):515–519. doi: 10.33549/physiolres.933762.
- Yao X., Zhang G., Guo Y., El-Samahy M., Wang S., Wan Y. et al. Vitamin D Receptor Expression and Potential Role of Vitamin D on Cell Proliferation and Steroidogenesis in Goat Ovarian Granulosa Cells. *Theriogenology*. 2017;102:162–173. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002.
- Bakhshalizadeh 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):183–193. doi: 10.1002/cbf.3330.
19. Masjedi F., Keshtgar S., Zal F., Talaei-Khozani T., Sameti S., Fallahi S., Kazeroni M. Effects of Vitamin D on Steroidogenesis, Reactive Oxygen Species Production, and Enzymatic Antioxidant Defense in Human Granulosa Cells of Normal and Polycystic Ovaries. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;197:105521. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105521.
 20. Dravecká I., Figurová J., Javorský M., Petříková J., Vaľková M., Lazúrová I. The Effect of Alfacalcidol and Metformin on Phenotype Manifestations in Women with Polycystic Ovary Syndrome – A Preliminary Study. *Physiol Res.* 2016;65(5):815–822. doi: 10.33549/physiolres.933266.
 21. Shahrokhi S.Z., Ghaffari F., Kazerouni F. Role of Vitamin D in Female Reproduction. *Clin Chim Acta.* 2016;455:33–38. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.
 22. Lorenzen M., Boisen I.M., Mortensen L.J., Lanske B., Juul A., Blomberg Jensen M. Reproductive Endocrinology of Vitamin D. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:103–112. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.023.
 23. Hahn S., Haselhorst U., Tan S., Quadbeck B., Schmidt M., Roesler S. et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance and Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):577–583. doi: 10.1055/s-2006-948308.
 24. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N., Giuliani A., Kopera D., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Association of Hypovitaminosis D with Metabolic Disturbances in Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):575–582. doi: 10.1530/EJE-09-0432.
 25. Pal L., Berry A., Coraluzzi L., Kustan E., Danton C., Shaw J., Taylor H. Therapeutic Implications of Vitamin D and Calcium in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):965–968. doi: 10.3109/09513590.2012.696753.
 26. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
 27. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
 28. Merhi Z. Crosstalk between Advanced Glycation End Products and Vitamin D: A Compelling Paradigm for the Treatment of Ovarian Dysfunction in PCOS. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;479:20–26. doi: 10.1016/j.mce.2018.08.010.
 29. Thomson R.L., Spedding S., Brinkworth G.D., Noakes M., Buckley J.D. Seasonal Effects on Vitamin D Status Influence Outcomes of Lifestyle Intervention in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1779–1785. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.042.
 30. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased Bioavailability of Vitamin D in Obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
 31. Irani M., Minkoff H., Seifer D.B., Merhi Z. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E886–890. doi: 10.1210/jc.2013-4374.
 32. Aguirre Castaneda R., Nader N., Weaver A., Singh R., Kumar S. Response to Vitamin D3 Supplementation in Obese and Non-Obese Caucasian Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):226–231. doi: 10.1159/000343446.
 33. Omran E.F., Ramzy A., Shohayeb A., Farouk N., Soliman M., Baz H., Sharaf M.F. Relation of Serum Vitamin D Level in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Patients to ICSI outcome. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;25:22. doi: 10.1186/s43043-020-00034-3.
 34. Pal L., Zhang H., Williams J., Santoro N.F., Diamond M.P., Schlaff W.D. et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3027–3035. doi: 10.1210/jc.2015-4352.
 35. Kebapcilar A.G., Kulaksizoglu M., Kebapcilar L., Gonen M.S., Unlü A., Topcu A. et al. Is There A Link between Premature Ovarian Failure and Serum Concentrations of Vitamin D, Zinc, and copper? *Menopause.* 2013;20(1):94–99. doi: 10.1097/gme.0b013e31826015ca.
 36. Ersoy E., Ersoy A.O., Yildirim G., Buyukkagnici U., Tokmak A., Yilmaz N. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure. *Ginek Pol.* 2016;87(1):32–36. doi: 10.17772/gp/57839.
 37. Dennis N.A., Houghton L.A., Pankhurst M.W., Harper M.J., McLennan I.S. Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Müllerian Hormone in Young Women. *Nutrients.* 2017;9(7):719. doi: 10.3390/nu9070719.
 38. Guo H., Guo J., Xie W., Yuan L., Sheng X. The Role of Vitamin D in Ovarian Cancer: Epidemiology, Molecular Mechanism and Prevention. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):71. doi: 10.1186/s13048-018-0443-7.
 39. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. 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.
 40. Wu C.C., Econs M.J., DiMeglio L.A., Insogna K.L., Levine M.A., Orchard P.J. et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3111–3123. doi: 10.1210/jc.2017-01127.
 41. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karanova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency in Adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.

Вклад авторов

Концепция статьи – Чернуха Г.Е., Якушевская О.В.

Написание текста – Якушевская О.В., Чернуха Г.Е.

Обзор литературы – Якушевская О.В.

Перевод на английский язык – Якушевская О.В.

Анализ материала – Якушевская О.В., Чернуха Г.Е.

Информация об авторе:

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; c-galina1@yandex.ru

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the authors:

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: c-galina1@yandex.ru

Oksana V. Yakushevskaya Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Contribution of authors

Concept of the article – Galina E. Chernukha,

Oksana V. Yakushevskaya

Text development – Oksana V. Yakushevskaya, Galina E. Chernukha

Literature review – Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Oksana V. Yakushevskaya

Material analysis – Oksana V. Yakushevskaya, Galina E. Chernukha