



УДК 618.177-07

**Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11<sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей МЗ РЧ, 428032, г. Чебоксары, Красная площадь, д. 3

## Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины

**Мальцева Лариса Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, тел. (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru<sup>1</sup>

**Васильева Эльвира Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, тел. +7-903-345-86-65, e-mail: elnikvas@mail.ru<sup>2</sup>

*Дефицит витамина D связан с рисками для здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак, метаболический синдром, прочность костей, аутизм, рассеянный склероз, сахарный диабет, проблемы с психическим здоровьем. Высокий процент женщин репродуктивного возраста испытывают дефицит витамина D, беременные женщины подвергаются еще более высокому риску дефицита. Доказано, что дефицит витамина D обуславливает бесплодие, а также влияет на течение беременности и здоровье потомства (внутриутробно и в последующей жизни). Дефицит витамина D во время беременности связан с проблемами плацентарной недостаточности, повышением риска экстренного кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела, гестационного диабета, преждевременных родов, преэклампсии, повышенной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. Дефицит витамина D у плода зависит от уровня материнского витамина D. Медикаментозная коррекция дефицита витамина D может иметь значительное влияние на стратегию здравоохранения в профилактике многих заболеваний.*

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, репродуктивное здоровье, течение беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гестационный диабет.

**L.I. MALTSEVA<sup>1</sup>, E.N. VASILEVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, 11 Mushtari St., Kazan, Russian Federation 420012<sup>2</sup>Postgraduate Medical Institute of the MH RCh, 3 Krasnaya Ploshchad, Cheboksary, Russian Federation 428032

## New approaches to assessment of the role of vitamin D in reproductive health of women

**Maltseva L.I.** — D. Med. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru<sup>1</sup>

**Vasileva E.N.** — Cand. Med. Sc., Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, tel. +7-903-345-86-65, e-mail: elnikvas@mail.ru<sup>2</sup>

*Vitamin D deficiency is associated with health risks including the cardiovascular diseases, cancer, metabolic syndrome, strength of bones, autism, multiple sclerosis, diabetes, mental health problems. High percentage of women of reproductive age are deficient in vitamin D; pregnant women are at even higher risk of deficiency. It is proved that vitamin D deficiency causes the infertility and also affects the gestation course and health of descendants (prenatally and in future). Vitamin D deficiency during pregnancy is associated with problems of placental insufficiency, risk increase of emergency caesarean section, birth of children with low body weight, gestational diabetes, premature delivery, preeclampsia, increased inflammatory response and endothelial dysfunction. Vitamin D deficiency in fetus depends on the content of the maternal vitamin D. Medicamentous correction of vitamin D deficiency can have a huge impact on the health care strategy in the prevention of various diseases.*

**Key words:** vitamin D deficiency, reproductive health, gestation course, placental insufficiency, preeclampsia, gestational diabetes.

В настоящее время установлено, что дефицит витамина D затрагивает широкий спектр острых и хронических заболеваний. **Целью** данного обзора является обобщение последних достижений в исследовании влияния дефицита витамина D на репродуктивное здоровье женщин.

В Северной Америке и Западной Европе лишь небольшое количество витамина, поступает вместе с пищей (например, из рыбы), хотя диетическое потребление добавки возросло в последние годы. Около 95% витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) синтезируется в коже под воздействием

ультрафиолетового излучения. Холекальциферол взаимодействует с сывороточным витамин D-связывающим белком и через двухступенчатый ферментативный путь с участием 25-гидроксилазы печени и 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) экстра-ренальных тканей и тканей почек преобразуется в биологически активный гормон кальцитриол — 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$ . В разных органах и тканях витамин D оказывает свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR). Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол и меняют режим функционирования [1, 2].

Витамин D играет ключевую роль в метаболизме костной ткани и минерального гомеостаза. Активные формы витамина D — 25(OH)D $_3$  и 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$  — играют решающую роль в других биологических процессах, включая регуляцию клеточного роста, дифференцировку и модуляцию метаболических процессов.

Поскольку VDR и 1 $\alpha$ -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, очевидна ассоциация роли витамина D с репродуктивным здоровьем. Витамин D регулирует более 3000 генов, многие из которых играют значимую роль в развитии плода, в том числе ингибирование клеточной пролиферации и индукции конечной дифференцировки, ангиогенеза и продукцию ренина, стимуляцию выработки инсулина и производство макрофагов, индукцию апоптоза [3-5].

Витамин D имеет отношение к «истокам развития», влияя на программирование развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. Дети матерей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови во время беременности чаще болеют хроническими заболеваниями, такими как астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, резистентность к инсулину, шизофрения и др. [6-8]. Эта зависимость называется эпигенетическим программированием развития плода и новорожденного и последующий риск формирования заболеваний в детстве и взрослой жизни может иметь огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения [9, 10]. С учетом последних исследований влияния дефицита витамина D на здоровье существует большой потенциал для снижения уровня заболеваний опорно-двигательного аппарата, снижения риска хронических заболеваний, в том числе некоторых видов рака, аутоиммунных, инфекционных заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, нейрокогнитивных расстройств. Витамин D имеет важное значение для снижения риска диабета 1-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии, осложнений течения беременности, аллергии, повышает результативность ЭКО [11, 12].

В северных странах отмечено увеличение количества зачатий в летний период. Экспериментальные исследования показали, что при развитии витамин D-дефицита у самок крыс меняется брачное поведение и низкий уровень рождаемости, а уровень 1,25(OH) $_2$ D $_3$  определяет модуляцию активности яичников. У VDR-нулевых мышей наблюдались гипергонадотропный гипогонадизм со снижением ароматазы в яичниках, семенниках и придатках яичек, гипоплазия матки, нарушение фолликулогенеза, снижение

количества и подвижности сперматозоидов и гистологические аномалии яичка. Нарушение синтеза 1 $\alpha$ -гидроксилазы у самок мышей сопровождалось аномальным развитием фолликула яичника, гипоплазией матки и бесплодием. Однако при нормализации уровня кальция и фосфора сыворотки путем использования соответствующей диеты функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси восстановилась. Авторы пришли к выводу, что бесплодие, развившееся у витамин D-дефицитных мышей, опосредовано влиянием внеклеточного кальция и фосфора, а не дефицитом витамина D [13].

Эффективной мерой профилактики дефицита витамина D является пребывание на солнце, потребление продуктов, которые содержат витамин D, и прием препаратов витамина D. Лучшим методом для определения статуса витамина D является уровень в крови 25(OH)D. Однако критерии дефицита витамина D является предметом дискуссии. В настоящее время нет консенсуса в отношении оптимального уровня 25(OH)D $_3$ , но большинство экспертов рекомендуют использовать его плазменную концентрацию в 25 нмоль/л (10 нг/мл) в качестве нижней границы обеспеченности витамина D. Последние исследования свидетельствуют, что распространенность дефицита витамина D у женщин детородного возраста чрезвычайно высока [3-6].

Нет единого мнения и относительно адекватных доз назначения витамина D во время беременности. Так, метаболизм витамина D усиливается во время беременности и в период лактации. Поскольку плацента формируется с 4-й недели беременности, с этого времени 25(OH)D передается через плаценту и концентрация 25(OH)D в пуповинной крови плода коррелирует с его концентрацией у матери. Витамин D регулирует основные гены-мишени, связанные с имплантацией, играет роль в формировании иммунотолерантности [14].

Холекальциферол является важным компонентом кальциевого гомеостаза во время беременности. Уровень витамина D в сыворотке крови женщин в третьем триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных женщин. Дефицит витамина D обуславливает неблагоприятные исходы беременности. Гипертензия во время беременности и особенно преэклампсия (ПЭ) являются наиболее изученными осложнениями течения беременности, связанными с дефицитом витамина D у женщин [11].

Сезонные закономерности в развитии преэклампсии свидетельствуют о роли витамина D и солнечного света в ее развитии — более высокая частота — в зимнее и более низкая — в летнее время. По сравнению с нормальной беременностью ПЭ характеризуется выраженными изменениями метаболизма витамина D и кальция.

В начале 1990-х была высказана гипотеза о роли витамина D в патогенезе **преэклампсии** (ПЭ). У женщин с ПЭ, как известно, циркулирующие уровни 25(OH)D $_3$  ниже, чем у беременных женщин с нормальным артериальным давлением. Уровень 25(OH)D $_3$  во время беременности менее 20 нг/мл был связан с почти 4-кратным увеличением тяжелой ПЭ, а содержание метаболита менее 15 нг/мл связано с опасностью 5-кратного увеличения развития ПЭ [15-17]. Vodnar L.M. и др. (2007) показали, что дефицит 25(OH)D $_3$  до 22-й недели беременности является независимым



фактором риска для развития ПЭ [15]. Получены данные об уменьшении материнской концентрации 25(OH)D3 у 56 женщин с ранним началом ПЭ и рождением маловесных для гестационного возраста младенцев по сравнению с детьми с нормальной массой, что предполагает влияние витамина D на рост плода через плацентарные механизмы [18, 19]. Остается неясным, как дефицит витамина D может быть вовлечен в патофизиологические процессы, которые вызывают ПЭ. Это может быть связано с его кальцийрегулирующей функцией. В качестве одного из механизмов рассматривается регулирование материнских и плацентарных иммунологических и воспалительных реакций, как это было показано в эксперименте. Сама плацента производит активный метаболит — 1 $\alpha$ , 25(OH)2D3. В синцитиотрофобласте беременных с преэклампсией экспрессия и активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы ограничены. Существует доказательство того, что витамин D регулирует ключевые гены-мишени, связанные с имплантацией, инвазией трофобласта. Что касается толерантности имплантации, индукция Th2 клеток является одним из важных шагов, необходимых для поддержания нормальной беременности, в то время как нарушение имплантации и негативной материнской реакции на метаболизм плода при ПЭ опосредовано Th1-цитокинами. Материнский ответ на снижение плацентарного кровотока при ПЭ в равной степени может зависеть и от витамина D. Материнский дефицит витамина D может привести к повышенной воспалительной реакции, которая характеризует ПЭ, а также эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [20, 21].

Исследования, проведенные во втором и третьем триместре беременности, обнаружили связь между гиповитаминозом D и риском развития ПЭ. С.Е. Rowe с соавт. обнаружили, что в первом триместре уровень 25(OH)D3 не был связан с развитием ПЭ. Проспективное исследование когорты 221 канадской женщины с высоким риском ПЭ не обнаружило различий в темпах ПЭ, гестационной гипертензии, преждевременных родов или неблагоприятных исходов беременности при дефиците 25(OH)D3. Вместе с тем исследования уровня витамина D и развития ПЭ не только проводились в разных популяциях, но и значительно различались по организации, критериям дефицита витамина D, включением возможных влияющих факторов, так что расхождение в результатах исследования могут быть объяснены. В то же время назначение витамина D показало его защитный эффект для профилактики ПЭ [22].

Известное исследование в этой области проведено в Лондоне в 40–50-х годах прошлого века на группе из 5644 женщин. Было отмечено снижение частоты преэклампсии на 31,5% у женщин, которые получили пищевую добавку, содержащую витамины (2500 МЕ витамина D), минералы и рыбий жир по сравнению с контрольной группой, которая не получала каких-либо добавок [23]. Недавнее исследование, проведенное M. Naugen и соавт. (2009) в когорте 23423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение на 27% риска развития ПЭ у женщин, которые получали 400–600 МЕ витамина D в день по сравнению с женщинами, не получавшими добавок [24].

В исследовании, проведенном в Индии, не установлено ассоциации назначения витамина D (1200 МЕ витамина D и 375 мг кальция в день) с уменьшенным риском развития ПЭ, но подтверждено снижение диастолического артериального давления на 8 мм рт. ст. Есть также данные, что назначение витамина D в течение первого года жизни ребенка связано с уменьшением на 50% частоты ПЭ при первой беременности в дальнейшей жизни, что связывают с влиянием витамина D в младенчестве на процессы программирования иммунной системы [20, 24].

Одновременно было проведено два рандомизированных исследования: NICHD (n=350) и Thrasher (n=157) для оценки связи параметров здоровья с дозой витамина D. В NICHD женщины принимали витамин D3 по 400 МЕ, 2000 МЕ или 4000 МЕ в день. В исследовании Thrasher участники принимали препарат по 2000 МЕ или 4000 МЕ/день. Исследования проводились в сопоставимых социально-демографических и клинических условиях. Между группами не было отмечено различий в базовом уровне 25(OH)D ( $p=0,24$ ), но были отмечены различия между группами в содержании витамина D в течение одного месяца приема ( $p<0,0001$ ) и в пуповинной крови ( $p=0,0001$ ). Улучшение состояния здоровья наблюдалось в группе, принимающей 4000 МЕ в сутки. Была отмечена тенденция снижения количества преждевременных родов без преэклампсии при увеличении концентрации 25(OH)D (отношение шансов — 0,83; доверительный интервал : 0.68-1.01;  $p=0,057$ ) [25].

Недавнее рандомизированное контролируемое исследование с участием 350 женщин различных расовых и этнических групп показало, что 4000 МЕ витамина D в день является наиболее эффективным в улучшении состояния здоровья беременных женщин с дефицитом витамина D, при этом циркулирующий уровень 25(OH)D достигал 40 нг/мл [26].

Грудное молоко является идеальным питательным продуктом для новорожденного, но содержание в нем витамина D недостаточно для поддержания у новорожденных необходимого уровня витамина, что требует дополнительного введения витамина D для оптимального здоровья [27, 28].

**Гестационный диабет (ГСД)** становится все более распространенным и имеет негативные последствия для здоровья матерей и их детей. Женщины имеют повышенный риск развития диабета 2-го типа, а их дети — повышенный риск развития ожирения и диабета в последующей жизни. Полиморфизм генов метаболизма витамина D был связан с высвобождением инсулина и поддержанием толерантности к глюкозе. Генетический вклад полиморфизма CYP27B1 может модулировать уровень 25(OH)D3 у больших ГСД. Уровень 25(OH)D3 менее 20 нг/мл в 16 недель беременности был связан с 2,7-кратным увеличением риска для развития ГСД на поздних сроках беременности. В середине беременности была отмечена положительная корреляция между концентрацией 25(OH)D3 и чувствительностью к инсулину [29, 30].

В другом исследовании установлено, что частота дефицита 25(OH)D3 во втором триместре беременности была выше при ГСД по сравнению с беременными женщинами, имевшими нормальное содержание глюкозы. После дополнительно-



го приема витамина D было отмечено снижение уровня глюкозы и инсулина в крови. У женщин с ГСД снижение содержания витамина D3 в сыворотке было связано с плохим гликемическим контролем. Использование дополнительно витамина D в начале беременности способствовало снижению заболеваемости и тяжести ГСД [31].

Merewood с соавт. (2009) показали обратную связь количества случаев кесарева сечения и содержания витамина D у 253 женщин. Женщины с уровнями 25(OH)D3 менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще [32]. **Спонтанные преждевременные роды** (СПР) происходят до 37 недель беременности. С патофизиологической точки зрения есть множество причин для СПР, включая внутриутробную инфекцию. Значимым фактором является наличие бактериального вагиноза, когда нарушение нормального баланса микрофлоры влагалища с повышенным ростом анаэробных бактерий, приводит к увеличению продукции воспалительных цитокинов, простагландинов и фосфолипазы A2. Показана обратная корреляция между содержанием витамина D в организме матери и частотой бактериального вагиноза на ранних сроках беременности. Используя большую выборку с включением 3523 женщин, Hensel K.J. и соавт. подтвердили связь дефицита 25(OH)D3 с развитием бактериального вагиноза среди беременных женщин [33].

Поскольку витамин D имеет иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, регулирует синтез и функции цитокинов и нейтрофилов, можно ожидать его защитное действие на риск СПР. Витамин D имеет ключевое воздействие, повышающее активность параметров врожденной иммунной системы, он участвует в регуляции клеточного иммунитета за счет уменьшения продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-1, 6 и TNF, которые задействованы в развитии СПР. Витамин D может снизить риск СПР, снижая активность миоэпителиума. Сократимость миоэпителиума зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D. В когорте из 82213 одноплодных новорожденных Vodnar L.M. и соавт. [34] нашли доказательство того, что витамин D и сезонные воздействия солнечного света имеют отношение к преждевременным родам. Распространенность СПР была самой низкой среди женщин, забеременевших летом и осенью, и наиболее высокой — при начале беременности зимой и весной. Убедительным доказательством того, что достаточное содержание витамина D может защитить от преждевременных родов, является и исследование Hollis B.W. и соавт [35].

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(OH)2D3 ( $r=0,787$ ,  $p<0,001$ ). Ozkan и др. показали более значительную частоту беременности и имплантации при высоком уровне 25(OH)D3 в фолликулярной жидкости у 84 бесплодных женщин, проходящих ЭКО и предложили использовать уровень 25(OH)D3 в фолликулярной жидкости в качестве независимо-го предиктора успеха ЭКО-цикла [36].

**Синдром поликистозных яичников** (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных

эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста и имеет значимый генетический компонент. Он характеризуется дисфункцией яичников и его клинические проявления могут включать ожирение, повышенную резистентность к инсулину и компенсаторную гиперинсулинемию, олиго-ановуляцию и бесплодие. Исследования, касающиеся обеспеченности витамина D у пациентов с СПКЯ, показали обратную корреляцию между уровнем витамина D и метаболическими факторами риска, резистентностью к инсулину, ИМТ, количеством триглицеридов, общего тестостерона и ДЭА и положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину. Можно предположить связь VDR и уровня витамина D с эндокринными параметрами у женщин с синдромом поликистозных яичников. Вполне возможно влияние на лютеинизирующей гормон, связывающий половой полиморфизм и развитие СПКЯ, а также резистентность к инсулину. В настоящее время проводятся исследования генов, участвующих в синтезе, гидроксигировании и транспорте витамина D, при СПКЯ. Клинические испытания дополнительного приема витамина D или введения аналогов витамина D3 показали их положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, менструальный цикл и развитие фолликулов. Одним из значимых факторов в этих исследованиях было наличие ожирения. Связь уровня витамина D и резистентности к инсулину наблюдалась лишь у пациенток с ожирением [16]. Более низкие сывороточные уровни 25(OH)D3 были обнаружены у тучных пациенток с СПКЯ ( $13,1\pm 3,9$  нг/мл), тогда как у не страдающих ожирением несколько выше ( $20,2\pm 8,4$  нг/мл). Возможно, именно ожирение, но не наличие СПКЯ определяет этот дефицит [37, 38]. Многими исследованиями показана связь более высоких уровней 25(OH)D в сыворотке со снижением уровня заболеваемости некоторых видов **рака**. Была выдвинута гипотеза, что превращение 25(OH)D в 1,25(OH)2D в толстой кишке, молочной железе и простате может помочь предотвратить злокачественный процесс, вызывая клеточное созревание, индукцию апоптоза и ингибирование ангиогенеза при одновременном повышении экспрессии генов в том числе P21 и P27 для влияния на клеточную пролиферацию. Другой ген, регулирующийся витамином D, является CYP3A4, который ведет к повреждению ДНК клеток кишечника, и это может способствовать канцерогенезу толстой кишки. Поскольку витамин D регулирует гамму физиологических процессов, в том числе участвует в иммунной и гормональной регуляции, а также устойчивости к окислительному стрессу, неудивительно, что дефицит витамина D связан с повышенным риском некоторых форм рака. Важна способность 1,25(OH)2D регулировать микроРНК в нескольких линиях раковых клеток и тканей пациента: в крови пациентов различия микроРНК были связаны с сывороточными уровнями 25(OH)D [39, 40].

Проведенный мета-анализ профилактики онкологической заболеваемости (рака толстой кишки у 1822 и прямой кишки у 868 пациентов) показал, что назначение витамина D и, соответственно, увеличение на 4 нг/мл в крови уровня 25(OH)D обеспечивает снижение риска колоректального рака на 6%. Участники исследования, с базовым уровнем витамина D 25(OH) менее 12 нг/мл имели достоверно больший риск развития колоректального рака [39, 40].

Изучалась связь между некоторыми злокачественными новообразованиями и содержанием 25(OH)D в сыворотке и уровнем широты или УФ излучения. Авторы признали, что доза 400 МЕ витамина D была недостаточной, чтобы поднять уровень в крови 25(OH)D витамина D выше 30 нг/мл. Выявлено, что у 15 646 женщин (43%), при добавлении кальция и витамина D значительно снизился риск экстрагенитального рака, инвазивного рака молочной железы на 14-20% и риск колоректального рака на 17%. В другом исследовании, снижение всех видов рака на 60% наблюдалось у женщин в постменопаузе, которые принимали 1100 МЕ витамина D3 и 1500 мг элементарного кальция в день в течение 4 лет. Grant сообщил, что при более 13 видах рака была снижена смертность благодаря воздействию солнечного ультрафиолетового излучения. Подсчитано, что в промежутке 24 лет (1970-1994), 566 400 американцев умерли от рака из-за недостаточного воздействия солнечного УФ излучения. Он также считает, что от 50000 до 63000 американцев и от 19000 до 25000 граждан Великобритании преждевременно умирают от рака каждый год благодаря дефициту витамина D [39, 40].

Вызывают интерес исследования роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Заболевание, безусловно, связано с нарушением функции иммунной системы и выраженной воспалительной реакцией. Большое значение имеют и различные генетические нарушения. Последние данные показали, что женщины, страдающие эндометриозом, имеют более высокое сывороточное содержание 25(OH)D3 и экспрессию VDR в эндометрии по сравнению с контрольной группой, при этом установлено повышение продукции витамин D связывающего белка в сыворотке и снижение в тканях брюшины. Именно этот белок 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 функции макрофагов [40].

Хотя солнечный свет является самым мощным источником витамина D, обогащенные продук-

ты питания или конкретные добавки имеют все большее значение, особенно в зимнее время и в северных широтах. Нормы потребления для витамина D, опубликованные в США и Канаде (600 МЕ для беременных/кормящих женщин), основаны в первую очередь для обеспечения скелетного здоровья. Уровень 25(OH)D3 в 30-45 нг/мл в крови, оптимальные для профилактики многих осложнений беременности, могут быть обеспечены ежедневными дозами от 1800 до 4000 МЕ. Потенциально токсические уровни определяются при концентрации 25(OH)D3 выше 60 нг/мл [6, 8, 9, 11].

В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании доза витамина D в 4000 МЕ/сут с 12-16 недель беременности была безопасной и наиболее эффективной для достижения достаточного уровня у женщин и их новорожденных [41]. Низкие дозы витамина D (400, 800 и 1600 МЕ) не способствовали улучшению состояния здоровья беременных женщин.

Таким образом, дефицит витамина D не может считаться проблемой прошлого, так как существуют доказательства целого ряда возможных неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья женщин, связанных с низкой обеспеченностью витамином D. Помимо классических заболеваний, таких как рахит, остеопороз и остеомаляция, дефицит витамина D у женщин начинает ассоциироваться с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности. Однако остаются неясными оптимальные сывороточные уровни 25(OH)D3 в репродуктивном периоде, особенно во время беременности, для достижения неклассических эффектов витамина D. Доступные научные данные ограничены и хорошо проведенных клинических исследований пока еще не хватает. Противоречивые результаты могут быть объяснены не только методологически, но и генетическими, этническими и расовыми различиями, а также местом жительства женщины и временем года. Вероятно, решением проблемы является проведение масштабных рандомизированных клинических исследований с получением практических результатов для общественного здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Alpert P.T. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems / P.T. Alpert, U. Shaikh // *Biol Res Nurs*. — 2007. — Vol. 9, № 2. — P. 117-129.
- Holick M.F. Medical progress: D vitamin deficiency / M.F. Holick // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266-281.
- High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates / Bodnar L.M. [et al.] // *J Nutr*. — 2007. — Vol. 137, № 2. — P. 447-452.
- Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study / V.A. Holmes [et al.] // *Br J Nutr*. — 2009. — Vol. 102, № 6. — P. 876-881.
- Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson [et al.] // *Am J Perinatol*. — 2011. — Vol. 28, № 1. — P. 7-12.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes // *Medical Hypotheses*. — 2010. — Vol. 74, № 1. — P. 71-75.
- Proceedings of the rank forum on vitamin D / S.A. Lanham-New et al. // *Br J Nutr*. — 2011. — Vol. 105, № 1. — P. 144-156.
- Hollis B.W. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation / B.W. Hollis, C.L. Wagner // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2004. — Vol. 79, № 5. — P. 717-726.
- Datta S., Alfaham M., Davies D.P. et al. D vitamin deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population — an interventional study // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2002. — Vol. 109, № 8. — P. 905-908.
- Heaney R.P. Vitamin D in health and disease / R.P. Heaney // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2008. — Vol. 3, № 5. — P. 1535-1541.
- Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth / S. Lewis et al. // *Mol Nutr Food Res*. — 2010. — Vol. 54, № 8. — P. 1092-1102.
- Future health implications of prenatal and early life vitamin D status / R.M. Lucas et al. // *Nutr. Rev*. — 2008. — Vol. 66, № 12. — P. 710-720.
- Halloran B.P. Influence of vitamin D deficiency on fertility and reproductive ability in the female rat / B.P. Halloran, H.F. DeLuca // *J. Nutr*. — 1980. — Vol. 110, № 8. — P. 1573-1580.
- Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies / C.S. Kovacs // *Am J Clin Nutr*. — 2008. — Vol. 88, № 2. — P. 520S-528S.
- Maternal vitamin D deficiency increases the risk of pre-eclampsia / Bodnar L.M. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3517-3522.
- Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia / P. August [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 1992. — Vol. 166, № 4. — P. 1295-1299.
- Robinson C.J., Alanis M.C., Wagner C.L., Hollis B.W., Johnson D.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — Vol. 203, № 4. — P. 366 e1-366 e6
- Baker A.M., Haeri S., Camargo Jr, C.A., Espinola J.A., Stuebe A.M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia / A.M. Baker [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2010. — Vol. 95, № 11. — P. 5105-5109.



19. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe pre-eclampsia / Robinson C.J. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, № 6. — P. 556 e1-556 e4.
20. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2010. — Vol. 39, № 2. — P. 365-379, table of contents.
21. Vitamin D and regulation of placental inflammation / N.Q. Liu [et al.] // *J Immunol.* — 2011. — Vol. 186, № 10. — P. 5968-5974.
22. First trimester vitamin D, vitamin D-binding protein, and subsequent preeclampsia / C.E. Powe [et al.] // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 56, № 4. — P. 758-763.
23. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia / A.W. Shand et al. // *BJOG.* — 2010. — Vol. 117, № 13. — P. 1593-1598.
24. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen et al. // *Epidemiology.* — 2009. — Vol. 20, № 5. — P. 720-726.
25. Wagner C., McNeil R., Ebeling M. et al. Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA. Analysis of Two Randomized Vitamin D3 Supplementation Trials during Pregnancy: Health Characteristics and Outcomes. — 2012, Unpublished work.
26. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — Vol. 26. — P. 2341-2357.
27. Leffelaar E.R. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: Results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort / E.R. Leffelaar, T.G.M. Vrijkotte, M. van Eijsden // *B. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 104, № 1. — P. 108-117.
28. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes / C.R. Gale [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 68-77.
29. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang et al. // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3, № 11. — art. No e3753.
30. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study / A.M. Baker [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28, № 2. — P. 164-168.
31. Lau S.L., Gunton J.E., Athayde N.P., Byth K., Cheung Yu. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus // *Med. J. Aust.* — 2011. — Vol. 194, № 7. — P. 334-337.
32. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section / A. Merewood et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 3. — P. 940-945.
33. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, № 1. — P. 41 e1-41 e9.
34. Bodnar L.M. The prevalence of preterm birth and season of conception / L.M. Bodnar, H.N. Simhan // *Paediatr Perinat Epidemiol.* — 2008. — Vol. 22, № 6. — P. 538-545.
35. Hollis B.W. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation / B.W. Hollis, C.L. Wagner // Fourteenth workshop on vitamin D. — Brugge, Belgium, 2009. — P. 134.
36. Ozkan S., Jindal S., Greenfield K. et al. Replete vitamin B stores predict reproductive success following in vitro fertilization // *Fertil Steril.* — 2010. — Vol. 94, № 4. — P. 1314-1319.
37. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome / K. Kotsa [et al.] // *Fertil Steril.* — 2009. — Vol. 92, № 3. — P. 1053-1058.
38. Wehr E. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study / E. Wehr, T.R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch // *J Endocrinol Invest.* — 2011. — Vol. 34, № 10. — P. 757-763.
39. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic Proceedings.* — June 2013. — Vol. 88, № 7. — P. 720-755.
40. Grundmann M., Versen-Höyneck F. Vitamin D — roles in women's reproductive health? // *Reproductive Biology and Endocrinology.* — 2011. — Vol. 9. — art. No.146.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НЕКОТОРЫЕ ПРОБИОТИКИ МОГУТ ПОМОЧЬ ЖЕНЩИНАМ СБРОСИТЬ ВЕС И СОХРАНИТЬ РЕЗУЛЬТАТ ДОЛГОЕ ВРЕМЯ

Ранее было доказано, что микрофлора кишечника тучных людей отличается от микрофлоры более стройных индивидов. Причина проста: состав бактерий меняется в зависимости от состава рациона. Ученые решили проверить, можно ли изменить состав кишечных бактерий при добавлении пробиотиков, передает Spire Healthcare. Чтобы проверить это, они собрали группу из 125 тучных мужчин и женщин. Участников исследования посадили на 12-недельную программу снижения веса. Затем шел еще один период в 12 недель, нацеленный на сохранение веса.

За все время эксперимента 50% добровольцев принимали по 2 таблетки пробиотиков каждый день. Остальные — плацебо. Через 12 недель женщины, пившие пробиотики, потеряли в среднем 4,4 килограмма. В группе плацебо снижение составляло 2,6 килограмма. На вес мужчин пробиотики не влияли. После первых 12 недель принимавшие плацебо женщины смогли поддержать вес, а вот принимавшие пробиотики продолжали терять килограммы.

Источник: Meddaily.ru