

УДК 577.161.2:618.2

Л.И. МАЛЬЦЕВА, А.С. ПОЛУКЕЕВА, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин

Мальцева Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-905-314-40-51, e-mail: laramalc@mail.ru

Полукеева Анастасия Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-919-681-22-77, e-mail: nastiax86@mail.ru

Гарифуллова Юлия Владимировна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-919-637-22-33, e-mail: gamgg@yandex.ru

В статье представлены данные литературы, освещающие современные представления о роли витамина D в реализации его неклассических эффектов, связанных с рядом соматической патологии и нарушением функции репродуктивной системы. Описаны результаты проведенных исследования, доказывающие влияние дефицита витамина D на развитие ожирения, инсулинорезистентности, гипертензивных состояний, рака различной локализации. Снижение обеспеченности витамином D сопряжено с эндометриозной болезнью, метаболическими нарушениями при поликистозе яичников и неудачами ЭКО. Негативную роль играет дефицит витамина D при беременности. Показаны убедительные данные о влиянии дефицита витамина D на развитие преэклампсии, бактериального вагиноза, преждевременных родов у женщин.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, патология, витамин D.

L.I. MALTSEVA, A.S. POLUKEEVA, Yu.V. GARIFULLOVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

The role of vitamin D for women's health and reproductive potential

Maltseva L.I. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. +7-905-314-40-51, e-mail: laramalc@mail.ru

Polukeeva A.S. — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. +7-919-681-22-77, e-mail: nastiax86@mail.ru

Garifullova Yu.V. — external doctorate student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. +7-919-637-22-33, e-mail: gamgg@yandex.ru

The article introduces literature data concerning the current understanding of the role of vitamin D in the implementation of its non-classical effects associated with a number of somatic pathology and dysfunction of the reproductive system. There are described the results of the studies which prove the effect of vitamin D deficiency on the development of obesity, insulin resistance, hypertension states, cancer of various localization. Reduced availability of vitamin D is associated with the endometrial disease, metabolic disturbances in case of polycystic ovarian disease and IVF failures. Vitamin D deficiency is negative during pregnancy. The article describes convincing data on the effects of vitamin D deficiency on the development of pre-eclampsia, bacterial vaginosis, preterm delivery in women.

Key words: reproductive health, pathology, vitamin D.

Хотя важность витамина D в кальций-фосфатном гомеостазе была доказана на раннем этапе его изучения, понимание молекулярной биологии витамина D оставалось нераскрытым до конца 1960-х годов. Важным шагом в разрешении этой проблемы послужило исследование Lund J., DeLuca H.F. [1], которые изучили этапы метаболизма витамина D и доказали его ядерную локализацию в различных тканях [2, 3]. Последовательность шагов в изучении витамина D способствовала лучшему пониманию многочисленных ролей витамина D в биологических реакциях. В последнее десятилетие несkeletalные эффекты витамина D были в центре внима-

ния, и накопленные данные литературы подтверждают идею значимости витамина D для различных органов и систем помимо скелета [4, 5]. Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению (секостероиды) и существующих в природе нескольких форм витамина D:

— витамин D1 (так было названо открытое в 1913 г. E.V. McCollum в жире из печени трески вещество, представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1);

— витамин D2 — эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света главным образом в растениях; представляет собой

наряду с витамином D3 одну из двух наиболее распространенных природных форм витамина D;

— витамин D3 — холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина; именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D;

— витамин D4 — дигидротахистерол или 22,23-дигидроэргокальциферол;

— витамин D5 — ситокальциферол (образуется из 7-дегидроситостерола).

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Однако в отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как он биологически неактивен. Витамин D в результате двух последовательных реакций гидроксирования при участии ферментов 25- и 1 α -гидроксилаз в печени и почках превращается в 1,25-дигидроксивитамин D3. За счет метаболизации в организме витамин D превращается в активную — гормональную форму и оказывает многообразные биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими рецепторами (VDR), локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов [6]. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название D-гормона.

В организм человека витамин D2 поступает из продуктов питания и метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D3 действием, обеспечивая не более 5-10% от потребности. Основными его источниками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток и др.

Вторая природная форма витамина D — витамин D3, или холекальциферол, — образуется из находящегося в дермальном слое кожи предшественника — провитамина D3 (7-дегидрохолестерина) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра B.

Рецепторы к 1,25-дигидроксивитамину D3 (VDR) обеспечивают способность генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях.

Клеточные эффекты витамина D и его метаболитов очень сложные и осуществляются главным образом через внутриядерные VDR при посредничестве лиганд-активированного фактора транскрипции, который принадлежит к ядерным гормон рецепторам [3]. Связывание лиганда с рецептором инициирует каскад событий, которые включают фосфорилирование рецептора и ядерную транслокацию, набор и затем гетеродимеризацию с 9-цис-ретиновым рецептором (RXR). Гетеродимер VDR/RXR в свою очередь образует комплекс с витамин D связывающим белком (VDR) и ко-регуляторным белком, соединяющихся с витамин D реагирующим элементом в промоторной области генов-мишеней, что позволяет регулировать транскрипцию тканеспецифических генов [7]. Геномный путь, ведущий к изменениям в генной транскрипции, занимает от нескольких часов до нескольких дней [8]. Хотя эффект активного 1,25(OH)2D на клетках-мишенях прежде всего отражает геномную активность, более поздние данные свидетельствуют о наличии дополнительного негеномного механизма сигнализации через мембраны ассоциированные со стероидсвязанным рецептором быстрого реагирования

(MARRS), что приводит к более быстрому ответу, от секунд до нескольких минут [9, 8]. Наличие такого механизма предполагается в различных тканях, включая кишечник, кости, паразитовидные железы, печень, моноциты и панкреатических бета клетках [3, 10]. Вместе с тем сигнализация с помощью VDR также связана с экспрессией гена CYP19 (ароматазы), функционально объединяющего витамин D с семьей репродуктивных стероидных гормонов [11, 12]. Важную роль в биологическом действии витамина D играют также ферменты CYP27B1 и CYP24A1, осуществляющие регуляцию синтеза и катаболизма витамина в печени и почках.

Исследования, посвященные изучению обеспеченности витамином D населения в различных странах, показали высокую распространенность его дефицита как в северных, так и южных регионах. Данные, собранные в рамках обследования национального здоровья и экспертизы питания Северной Америки, зафиксировали за последние 10-15 лет 4-кратное увеличение распространенности дефицита витамина D среди населения США [13]. Таким образом, из этого следуют тревожные выводы, что население с самыми большими физиологическими потребностями в витамине D: беременные женщины, новорожденные, дети и подростки, — также подвержены высокому риску дефицита витамина D [14, 15].

В качестве причин пандемии недостаточности витамина D рассматриваются субоптимальное диетическое потребление витамина, увеличение загрязнения окружающей среды, изменение в образе жизни (ограничение пребывания на солнце), сопутствующее увеличение использования солнцезащитного крема, возникшее в связи с канцерогенной настороженностью [16]. Обратная связь между сывороточным уровнем 25(OH)D и индексом массы тела (ИМТ) также хорошо описана [17]. Хотя «причина и следствие» этой связи неясны, ожирение признано независимым фактором риска для гиповитаминоза D [18]. Одним из механизмов снижения уровня циркулирующего 25(OH)D у людей с избыточным весом и ожирением предполагается секвестрация жирорастворимого витамина в жировой ткани [18]. Увеличение распространенности ожирения может частично объяснить тенденцию роста недостаточности витамин D [15], которая в свою очередь сама может быть фактором, способствующим росту пандемии ожирения [19]. Существует точка зрения, что вторичный гиперпаратиреоз, возникающий как следствие гиповитаминоза D, стимулирует активность 1- α гидроксилазы, способствуя компенсаторному повышению уровня 1,25(OH)2D. Недавние эксперименты *in vitro* показали, что 1,25(OH)2D вызывает увеличение внутри адипоцитов концентрации ионов кальция, что в свою очередь может стимулировать липогенез и ингибировать липолиз. Одна из гипотез ожирения связана с аномальной, а также сниженной сигнализацией рецептора лептина. У мышей с удаленными рецепторами лептина было показано, что лептин и его родственный рецептор могут также регулировать почечный синтез CYP27b1 и 1,25(OH)2D [20].

Единых данных относительно оптимального уровня 25(OH)D, измеряемого в сыворотке крови, нет. Однако, по мнению большинства экспертов, нормальное содержание 25(OH)D в сыворотке крови — 25-40 нг/мл, D-витаминная недостаточность — при 20-10 нг/мл, а D-дефицит — при уровне менее 10 нг/мл. Интоксикация витамином D наблюдается, когда уровень 25(OH)D выше, чем 150 нг/мл [21].

Термином «дефицит D-гормона» обозначают преимущественно снижение его поступления и образования в организме 25(OH)D и 1,25(OH)2D3, а также нарушения его рецепции.

Масштабные исследования последних лет позволили выявить связь между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний. Отмечена ассоциация риска развития рака и аутоиммунных заболеваний с дефицитом витамина D и географической широтой. На сегодняшний день экспрессия рецепторов витамина D обнаружена при раке различных локализаций: меланоме, раке молочной железы, аденокарциноме толстого кишечника, раке эндометрия и предстательной железы, раке мочевого пузыря и связь этих заболеваний с дефицитом витамина D активно изучается [22-25].

Еще в 1941 г. Apperley [26] сообщил о своем наблюдении, что люди в Соединенных Штатах, проживавшие в более высоких широтах, например, в Нью-Гемпшире, Вермонте и Массачусетсе, имели в целом больший риск умереть в результате рака по сравнению с мужчинами и женщинами аналогичного возраста, которые жили в южных штатах, таких как Техас, Джорджия и Алабама. Garland et al. [22] подтвердили, что развитие рака толстой кишки и молочной железы чаще наблюдалось среди тех, кто живет в более высоких широтах в Соединенных Штатах. Проспективное исследование показало, что снижение концентрации 25(OH)D <20 нг/мл привело к 2-кратному увеличению риска развития рака толстой кишки [22]. Hanchette и Шварц [24] также продемонстрировали градиент для рака простаты с самыми высокими показателями смертности среди белых мужчин, живущих в самых высоких широтах в Соединенных Штатах. Tuohimaa et al. [25] сообщили о снижении риска развития рака простаты на 50% у мужчин с сывороточной концентрацией 25(OH)D \geq 20 нг/мл.

Появляется все больше научных свидетельств того, что увеличение потребления витамина D снижает риск развития хронических заболеваний. Например, было показано, что назначение детям первого года жизни витамина D в дозе 2000 МЕ/сут снижает риск развития сахарного диабета 1-го типа на 80% в течение последующих 20 лет [27]. Кроме того, у детей из той же когорты, которые имели недостаточность витамина D в течение первого года жизни, наблюдалось 4-кратное увеличение риска развития диабета типа 1. По данным Merlino L. et al., увеличение потребления витамина D снижает риск развития ревматоидного артрита [28].

Как это возможно, что витамин D может иметь такой широкий спектр терапевтических влияний? Дело в том, что VDR присутствуют в большинстве клеток и тканей организма, а 1,25(OH)2D является одним из самых мощных регуляторов неоангиогенеза и роста клеток как нормальных, так и раковых [29]. Вероятно предположение, что при увеличении потребления витамина D или воздействия солнечного света происходит повышение концентрации в крови 25(OH)D более 30 нг/мл, так необходимо для максимального экстраклеточного синтеза 1,25(OH)2D в разнообразных тканях и клетках организма, в том числе толстой кишки, молочной железы, простаты, легких, активированных макрофагах и клетках парашитовидной железы, является обоснованным. Локальное производство 1,25(OH)2D считается важным для удержания роста клеток и, возможно, предотвращает превращение нормаль-

ной клетки в автономную и в неконтрольно растущую раковую [30].

Поскольку VDR и 1 α -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту и гипофиз, очевидна ассоциация витамина D с репродуктивным здоровьем [31]. Существуют доказательства того, что витамин D оказывает определенное влияние на результаты ЭКО, развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоза, а также в целом на стероидогенез у здоровых женщин. В исследовании, проведенном у 84 женщин с бесплодием, проходящих процедуру ЭКО, у пациенток с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости наступление клинической беременности после ЭКО было более вероятно, а высокий уровень витамина D улучшал результаты контролируемой гиперстимуляции яичников [32].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов яичниками и надпочечниками, симптомами гиперандрогенизма, резистентностью к инсулину, повышенному риску развития диабета 2-го типа, нарушением менструации и репродуктивной функции женщин. В целом СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия у женщин [33]. Исследования, касающиеся обеспеченности витамином D у пациенток с СПКЯ, показали прямую связь между уровнем витамина и метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, повышением индекса массы тела (ИМТ), количеством триглицеридов, общего тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови. В настоящее время проводятся исследования генов, участвующих в синтезе, гидроксигировании и транспорте витамина D, при СПКЯ. Дополнительный прием витамина D или введение аналогов витамина D3 оказывают положительное влияние на секрецию инсулина, липидный профиль, уменьшение уровня глюкозы и С-пептида, менструальный цикл и развитие фолликулов. Наличие ожирения у пациенток являлось значимым фактором в этих исследованиях. Связь уровня витамина D и резистентности к инсулину наблюдалась лишь у пациенток с ожирением. Более низкие сывороточные уровни 25(OH)D3 были обнаружены у тучных женщин с СПКЯ (13,1 \pm 3,9 нг/мл), тогда как у не страдающих ожирением его значения оказались существенно выше (20,2 \pm 8,4 нг/мл). Возможно, именно ожирение, но не наличие СПКЯ, определяет этот дефицит [34].

Появились данные об ассоциации эндометриоза с метаболизмом витамина D и существуют два довода в пользу наличия такой связи: VDR и 1 α -гидроксилаза присутствуют в эндометрии и, возможно, эндометрий служит местом экстраклеточного синтеза и объектом воздействия витамина D [35]. Так как эндометриоз связан со значительными иммунными расстройствами, можно предположить участие витамина D в местной иммуносупрессии при развитии эндометриоза. Следует отметить, что Agic et al. [36] обнаружили значительно более высокую концентрацию VDR и рецепторов 1 α -гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми, при этом отмечено различное содержание витамин D-связывающего белка. Именно этот белок имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную



иммуносупрессию, способствующую имплантации эндометриоидных клеток.

Особое внимание привлекает изучение роли витамина D при беременности. Было показано, что 1,25(OH)2D3 регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте [37] и увеличивает плацентарное производство половых стероидов [38]. Оказалось, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту [39], стимулирует выделение плацентарного лактогена [40], а также регулирует экспрессию HOXA10 (ген определяющий развитие половых органов) в стромальных клетках эндометрия человека [41]. Экспрессия HOXA10 имеет определенное значение для развития эндометрия и позволяет улучшить восприимчивость к имплантации [42]. Уровень витамина D в сыворотке крови женщин в третьем триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных женщин.

Дефицит витамина D обуславливает ряд неблагоприятных осложнений беременности: гипертензию и особенно преэклампсию (ПЭ) [43], увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов [44], развитие бактериального вагиноза на ранних сроках беременности [45], гестационный сахарный диабет [46]. Преэклампсия является одним из наиболее распространенных акушерских осложнений и вносит значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности матери и плода. Хотя этиология не совсем ясна, но нарушение инвазии трофобласта, низкая плацентарная перфузия, дисфункция эндотелия и окислительный стресс являются механизмами, лежащими в основе преэклампсии. Наличие витамина D и его рецепторов в плаценте, а также способность витамина D модулировать иммунные, воспалительные и сосудистые реакции позволяют обосновать роль дефицита витамина D у беременных в патогенезе преэклампсии [47]. Высокий уровень витамина D у женщин связан с более низкой частотой развития преэклампсии и с низкими показателями артериального давления крови [43]. Содержание 25(OH)D3 во время беременности менее 20 нг/мл связано с 4-кратным, а менее 15 нг/мл — с 5-кратным увеличением тяжелой преэклампсии. Исследование, проведенное M. Naugen et al. среди 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 [48].

Если роль витамина D в развитии гипертензивных состояний при беременности не вызывает сомнений, то изучение связи витамина D с гестационным сахарным диабетом (ГСД) дает противоречивые результаты. В исследовании Zhang C. et al. у женщин с дефицитом витамина D на ранних сроках установлено повышение риска развития ГСД в 2,66 раза по сравнению с беременными, имеющими нормальный уровень витамина D [46]. В двух других исследованиях не удалось выявить связи между содержанием витамина D и последующим риском ГСД [49, 50].

Убедительны данные о связи дефицита витамина D с увеличением частоты кесарева сечения у беременных. Недавнее наблюдение установило 4-кратное увеличение вероятности кесарева сечения у женщин с низким содержанием витамина D (<13,5нг/мл) в момент родов по сравнению с женщинами с более высоким уровнем витамина D. Повышенный риск кесарева сечения связывали с негативными последствиями низкого уровня витамина

D на сократительную деятельность миометрия. Сократимость миометрия зависит от высвобождения ионизированного кальция в мышечных клетках, а этот процесс регулируется витамином D [8].

Активированные T- и B-лимфоциты также имеют VDR, а потому 1,25(OH)2D является очень эффективным модулятором иммунной системы. Витамин D способен ингибировать пролиферацию T-хелперов 1 (Th1) и ограничивать продукцию цитокинов, таких как интерферон гамма (IFN-γ), интерлейкина-2 (IL-2) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). С другой стороны, витамин D индуцирует цитокины T-хелперов 2-го типа, оказывающих протективное действие на беременность [51]. Учитывая эти иммунные эффекты витамина D, было высказано предположение, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации и играть важную роль в репродуктивной функции. В ранние сроки беременности трофобласт производит и отвечает на воздействие витамина D, который оказывает местную противовоспалительную реакцию и индуцирует рост децидуальной ткани для успешной беременности [52].

Недавнее исследование Vodnar et al. показало увеличение на 17% частоты преждевременных родов среди темнокожих женщин без сопутствующего хориоамнионита с уровнем витамина D <15нг/мл. В когорте из 82213 одноплодных новорожденных Vodnar L.M. et al. [46] нашли доказательство того, что витамин D и сезонные воздействия солнечного света имеют отношение к преждевременным родам. Распространенность спонтанных преждевременных родов (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. et al. [53]. Ретроспективное исследование японских авторов выявило более низкие значения 25(OH)D среди женщин, которые были госпитализированы по поводу преждевременных родов в начале третьего триместра беременности [54].

Какая связь между дефицитом витамина D и преждевременными родами? Она может быть опосредованной другими осложнениями беременности — преэклампсией, плацентарной недостаточностью и бактериальным вагинозом, в развитии которых роль дефицита витамина D практически доказана. Вместе с тем возможности витамина D в ключевом воздействии на параметры врожденного иммунитета, системы и регуляция активности клеточного иммунитета могут иметь самостоятельное значение в снижении риска СПР. Не исключено, что витамин D может снизить риск СПР, снижая активность миометрия.

Особого внимания заслуживает дефицит витамина D при предрасположенности к спектру заболеваний инфекционной этиологии, включая бактериальный вагиноз (БВ). Нарушение нормального баланса микрофлоры влагалища с повышенным ростом анаэробных бактерий приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов и фосфолипазы A2 [55]. Соотношение между БВ и статусом витамина D было изучено в исследовании 3500 женщин (беременных и небеременных). Снижение уровня витамина D 25(OH)D <30 нг/мл было определено как независимый фактор риска развития БВ у беременных. Vodner et al. в проспективном исследовании когорты из 469 беременных



женщин в первом триместре показали, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке ниже 11,8 нг/мл определялась при бактериальном вагинозе, тогда как у женщин с нормальной влагалищной микрофлорой она была более 16нг/мл. Примерно 57% женщин с низким уровнем 25 (OH)D (<8 нг/мл) страдали упорным БВ по сравнению с 23% женщин с нормальным (более 30 нг/мл) показателем витамина D в сыворотке крови [55]. Эти исследования ясно показывают связь между дефицитом витамина D и БВ у беременных женщин, который повышает риск невынашивания беременности в 7 раз.

Имеющиеся данные указывают на биологически значимую роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. Помимо классических заболеваний, таких как остеопороз и остеомаляция, дефицит вита-

мина D у женщин начинает ассоциироваться с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности. Тем не менее результаты исследований, изучающих связь между 25(OH)D уровнем и частотой неблагоприятных исходов беременности, не всегда однозначны. Причина этому малый размер выборки, неадекватный контроль внешних факторов, значимая неоднородность исследованных популяций [48]. Остаются неясными оптимальные сывороточные уровни 25(OH)D3 в репродуктивном периоде, особенно во время беременности, для достижения неклассических эффектов витамина D. Вероятно, решением проблемы является проведение масштабных рандомизированных клинических исследований с получением практических результатов для общественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Lund J., DeLuca H.F. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum // *J Lipid Res* 1966;6:739-744.
- Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective // *Pediatrics* 2003;112: e132-e135.
- Christakos S., Dhawan P., Benn B., Porta A., Hediger M., Oh G.T., Jeung E.B., Zhong Y., Ajibade D., Dhawan K., Joshi S. Vitamin D: molecular mechanism of action // *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:340-348.
- Reichel H., Koeffler H.P., Norman A.W. The role of vitamin D endocrine system in health and disease // *N Engl J Med* 1989;320:980-991.
- Walters M.R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system // *Endocr Rev* 1992;13:719-763.
- Christakos S. et al. Vitamin D: metabolism // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53.
- Christakos S., Raval-Pandya M., Wernyj R.P., Yang W. Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Biochem J* 1996;316:361-371.
- Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C., Bauchner H., Holick M.F. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94;3;940-945.
- Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову // *Eular Publishers, Basel* 1996;139.
- Erben R.G., Soegiarto D.W., Weber K., Zeitz U., Lieberherr M., Gniadecki R., Möller G., Adamski J., Balling R. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D // *Mol Endocrinol* 2002;16:1524-1537.
- Christakos S., Barletta F., Huening M., Dhawan P., Liu Y., Porta A., Peng X. Vitamin D target proteins: function and regulation // *J Cell Biochem* 2003;88:238-244.
- 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;141:1317-1324.
- Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A., Schleicher R.L., Picciano M.F., Yetley E.A. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004 // *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-1527.
- Kovacs C.S. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies // *Am J Clin Nutr* 2008;88:520S-528S.
- Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // *Metabolism* 2008;57:183-191.
- Diehl J.W., Chiu M.W. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status // *Dermatol Ther* 2010;23:48-60.
- Bell N.H., Epstein S., Greene A., Shary J., Oexmann M.J., Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects // *J Clin Invest* 1988;76:370-373.
- 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;72:690-693.
- Foss Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity // *Med Hypotheses* 2009;72:314-321.
- Matsunuma A., Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor // *Arch Biochem Biophys* 2007;463:118-127.
- Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — № 7.
- Garland F.C., Garland C.F., Gorham E.D., Young J.F. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation // *Prev Med* 1990;19:614-22.
- Garland C., Shekelle R.B., Barrett-Connor E., Criqui M.H., Ross H.A., Oglesby P. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men // *Lancet* 1985;9:307-9.
- Hanchette C.L., Schwartz G.G. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation // *Cancer* 1992;70:2861-9.
- Tuohimaa P., Tenkanen L., Ahonen M., Lumme S., Jellum E., Hallmans G. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries // *Int J Cancer* 2004;108:104-8.
- Apperly F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America // *Cancer Res* 1941;1:191-5.
- Hypponen E., Laara E., Jarvelin M.-R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *Lancet* 2001;358:1500-3.
- Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
- Tanaka H., Abe E., Miyaura C. et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol and human myeloid leukemia cell line (HL-60): the presence of cytosol receptor and induction of differentiation // *Biochem J* 1982;204:713-9.
- Cross H.S., Bareis P., Hofer H., Bischof M.G., Bajna E., Kriwanek S. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early carcinogenesis // *Steroids* 2001;66:287-92.
- Bodnar L.M. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // *J Nutr* 2007;137;2;447-452.
- V.A. Holmes et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study // *Br J Nutr* 2009;102;6;876-881.
- Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A., Wallace A.M., Ho C.K. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome // *Metabolism* 2011;60;1475-1481.
- Kotsa K., Yavropoulou M.P., Anastasiou O., Yovos J.G. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome // *Fertility and Sterility* 2009;92;3;1053-1058.
- Viganò P., Lattuada D., Mangioni S., Ermellino L., Vignali M., Caporizzo E., Panina-Bordignon P., Besozzi M., Di lasio A.M. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *Journal of Molecular Endocrinology* 2006;36;415-424.
- Agic A., Xu H., Altgassen C., Noack F., Wolfner M.M., Diedrich K., Friedrich M., Taylor R.N., Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reproductive Sciences* 2007;14;486-497.
- Barrera D., Avila E., Hernández G., Méndez I., González L., Halhali A., Larrea F., Morales A., Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008;6;3.
- Barrera D., Avila E., Hernández G., Halhali A., Biruete B., Larrea F., Diaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007;103;529-532.
- Tuan R.S., Moore C.J., Brittingham J.W., Kirwin J.J., Akins R.E., Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells // *Journal of Cell Science* 1991;98;333-342.
- Stephanou A., Ross R., Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Endocrinology* 1994.
- Du H., GS, Lalwani S.I., Taylor H.S. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Molecular Endocrinology* 2005;19;2222-2233.
- Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation // *Gene Therapy* 2000;7;1378-1384.



43. Shand A.W., Nassar N., Von Dadelszen P., Innis S.M., Green T.J. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010;117;13; 1593-1598.

44. Bodnar L.M., Simhan H.N. The prevalence of preterm birth and season of conception // *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008;22;6;538-545.

45. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;204;1;41.

46. Zhang C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus // *PLoS One* 2008;3;11;art. No e3753.

47. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92;9;3517-3522.

48. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women // *Epidemiology* 2009;20;5;720-726.

49. Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A., Stuebe A.M., Boggess K.A. First-trimester maternal vitamin D status and risk of gestational dia-

betes (GDM): A nested case-control study // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2012;28;2;164-168.

50. Makgoba M. et al. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care* 2011;34(5):1091-3.

51. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39;2;365-379.

52. Díaz L., Noyolaartínez N., Barrera D., Hernández G., Avila E., Halhali A., Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts // *J. Reprod. Immunol.* 2009; 81;17-24.

53. 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;134.

54. Shibata M. et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery // *J Bone Miner Metab* 2011;29(5):615-20.

55. Bodnar L.M. et al. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy // *J. Nutr.* 2009;139;6;1157-11618.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.