

УДК 618.17-06-02-092+616-056.5

ББК 618.1:159.944.4

Т.Г. ДЕНИСОВА, А.В. САМОЙЛОВА, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА, Л.И. ГЕРАСИМОВА

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ  
(обзор литературы)**

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, репродуктивное здоровье женщин, беременность, развитие плода и новорожденного, профилактика.

В настоящее время не менее 30-50% населения планеты имеют низкую обеспеченность витамином D. Согласно современным представлениям, витамин D играет важную роль в многочисленных физиологических процессах, превращаясь в организме в активные метаболиты. Почечная продукция витамина D осуществляет «классические» функции, влияет на регуляцию артериального давления, оказывает иммуностропное и нейропротекторное действие. Внепочечная продукция реализует другие биологические эффекты: регуляцию роста и дифференцировку клеток, поддержку процессов синтеза и распада белков, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, контроль функции мышц, секрецию инсулина, свертывание крови, деятельность центральной нервной системы, регуляцию гаметогенеза, апоптоза и эмбриогенеза, снижение возникновения риска аутоиммунных заболеваний. Из литературных данных известно, что в тканях репродуктивных органов: яичниках, матке, плаценте и гипофизе – обнаружены ядерный рецептор витамина D (VDR) и 1 $\alpha$ -гидроксилаза. В связи с этим очевидна ассоциация роли витамина D с состоянием репродуктивного здоровья женщин, течением беременности, родов. На фоне дефицита витамина D во время беременности возрастает частота кесарева сечения в 4 раза по сравнению с таковым у беременных с нормальным уровнем витамина D, частота преждевременных родов и аномалий сократительной деятельности матки, что связано с низким уровнем ионизированного кальция в миоцитах, так как высвобождение ионизированного кальция осуществляется под воздействием витамина D. Витамин D участвует в программировании развития плода и новорожденного, уровень витамина D у беременных имеет прямую связь с массой тела ребенка при рождении и окружностью головки, гиповитаминоз D матери оказывает значительное влияние на развитие костной ткани и врожденный иммунитет у плода, что имеет большое значение для формирования хронических заболеваний вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте. Восполнение дефицита витамина D имеет очень широкие перспективы для оптимизации состояния здоровья женщин и детей и может быть одной из наиболее важных профилактических программ здравоохранения.

T. DENISOVA, A. SAMOYLOVA, E. VASILYEVA, L. GERASIMOVA

**THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON REPRODUCTIVE HEALTH  
(LITERATURE REVIEW)**

**Key words:** vitamin D deficiency, female reproductive health, pregnancy, fetus and newborn development, prevention.

Currently, no less than 30-50% of the world's population have a low supply of vitamin D. According to modern concepts, vitamin D plays an important role in numerous physiological processes, turning into active metabolites in the body. Renal production of vitamin D performs "classical" functions, affects blood pressure regulation and has an immunotropic and neuroprotective effect. Extrarenal production implements other biological effects: regulation of cellular growth and differentiation, support of protein synthesis and breakdown processes, anti-inflammatory and immunomodulating properties, muscular function control, insulin secretion, blood coagulation, central nervous system activity, regulation of gametogenesis, apoptosis and embryogenesis, lowering the risk of developing autoimmune diseases. From the literature data it is known that in the tissues of reproductive organs – in the ovaries, uterus, placenta and pituitary gland – vitamin D nuclear receptor (VDR) and 1 $\alpha$ -hydroxylase were found. In this regard, association of the role of vitamin D and the condition of female reproductive health, the course of pregnancy and childbirth is obvious. Against the background of vitamin D deficiency during pregnancy, the rate of cesarean section is 4 times higher than that in pregnant women with normal vitamin D levels as well as the frequency of preterm labor and anomalies in uterine contractile activity, which is associated with a low level of ionized calcium in myocytes, since the release of ionized calcium is carried out

*under the influence of vitamin D. Vitamin D is involved in programming fetal and newborn development, the level of vitamin D in pregnant women has a direct relationship with the body weight of the child at birth and his head circumference, hypovitaminosis D of the mother has a significant effect on the development of bone tissue and congenital immunity in the fetus, which is of great importance for formation of chronic diseases soon after birth, as well as at a later age. Replenishment of vitamin D deficiency has very broad prospects for optimizing the health status of women and children, and may be one of the most important preventive health programs.*

Дефицит витамина D в XXI в. является общепризнанной пандемией, что подтверждает актуальность этой проблемы. В настоящее время не менее 30-50% населения планеты имеют низкую обеспеченность витамином D [18, 24, 38] (рис. 1).



Рис. 1. Северная граница достаточного ультрафиолетового облучения [13]

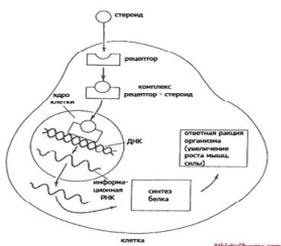
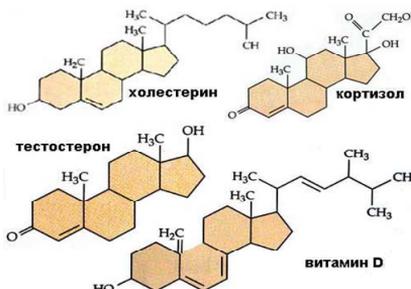
Согласно современным представлениям, витамин D оказывает воздействие на многочисленные физиологические процессы, превращается в организме в активные метаболиты. Витамин D взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами (VDR), проявляя свои биологические эффекты как стероидный гормон. Из литературных данных известно, что в тканях репродуктивных органов: яичниках, матке, плаценте и гипофизе – обнаружены ядерный рецептор витамина D (VDR) и 1 $\alpha$ -гидроксилаза. В связи с этим очевидна ассоциация роли витамина D с состоянием репродуктивного здоровья [29, 35, 48] (рис. 2).

Совместно с паратиреоидным гормоном, тиреокальцитонином, он влияет на фосфорно-кальциевый гомеостаз, минерализацию и рост костной ткани. Почечная продукция витамина D осуществляет «классические» функции, влияет на регуляцию артериального давления, оказывает иммуностропное и нейропротекторное действие. Внепочечная продукция реализует другие биологические эффекты: регуляцию роста и дифференцировки клеток, поддержку процессов синтеза и распада белков, противовоспалительные и иммуно-

модулирующие свойства, контроль функции мышц, секрецию инсулина, свертывание крови, деятельность центральной нервной системы, регуляцию гаметогенеза, апоптоза и эмбриогенеза, снижение возникновения риска аутоиммунных заболеваний (рис. 3).

**Витамин D3 – не витамин, а стероидный гормон!!!**

- Витамин D не является ко-фактором ни одного из известных ферментов, в отличие от большинства витаминов
- Витамин D может самостоятельно синтезироваться в организме (из холестерина подобно всем стероидным гормонам)

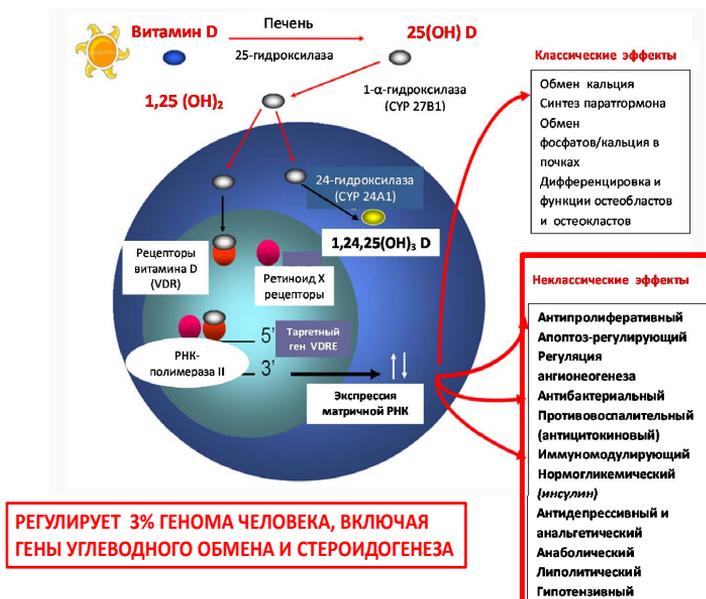


- Синтезируются в неактивном состоянии в коже, витамин D проходит этапы трансформации с образованием активных метаболитов, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места непосредственного образования
- Витамин D имеет специфические рецепторы в различных органах и тканях

Holick MF et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011

Рис. 2. Роль витамина D в организме [14]

**Физиологические эффекты витамина (ГОРМОНА) D3**



**РЕГУЛИРУЕТ 3% ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА, ВКЛЮЧАЯ ГЕНЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СТЕРОИДОГЕНЕЗА**

Castro LC. The vitamin D endocrine system. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55(8):566-75.

Рис. 3. Физиологические эффекты витамина D [26]

Витамин D играет важную роль в физиологических функциях организма: влияет на исходы экстракорпорального оплодотворения, созревание яйцеклеток, формирование патологии яичников и развитие эндометриоза [2, 11, 27].

Доказано, что во многих странах у женщин репродуктивного возраста, беременных и кормящих матерей, имеется высокая распространенность дефицита витамина D, который часто сопровождается негативными последствиями для женщины, плода и новорожденных детей. Материнский дефицит витамина D во время беременности также был зафиксирован в ряде исследований. К примеру, 18% беременных женщин в Великобритании, 25% в ОАЭ, 80% в Иране, 42% в северной Индии, 61% в Новой Зеландии имеют уровень концентрации 25(OH)D < 25 нмоль/л. Данные исследования вызывают беспокойство, ведь дети вступают в мир уже с дефицитом витамина D, который начинается в утробе матери [9, 19, 20, 25].

Существуют данные о влиянии витамина D на жировой обмен – уменьшается накопление триглицеридов и холестерина. У пациенток с ожирением отмечена связь между низким уровнем витамина D и резистентностью к инсулину. Кроме того, известно, что витамин D оказывает положительное действие на функцию поджелудочной железы, выработку инсулина, изменение липидного профиля, снижает уровень глюкозы и С-пептида [46, 49].

Метаболизм витамина D во время беременности претерпевает изменения, отмечено его влияние на развитие гипертензии и гестационного сахарного диабета. На фоне дефицита витамина D во время беременности возрастает частота кесарева сечения в 4 раза по сравнению с таковой у беременных с нормальным уровнем витамина D [3, 10]. Существует информация влияния дефицита витамина D на сократительную деятельность матки, что связано с низким уровнем ионизированного кальция в миоцитах, так как высвобождение ионизированного кальция осуществляется под воздействием витамина D [5, 22].

Выявлено, что частота преждевременных родов была выше на 17% у пациенток с дефицитом витамина D. Также отмечены сезонные колебания количества преждевременных родов, реже преждевременные роды наблюдались у забеременевших летом и осенью и чаще у забеременевших зимой и весной. Исследования Vodnar L.M. и Hollis B.W. доказывают, что достаточное (более 30 нг/мл) содержание витамина D может предотвратить преждевременные роды [6, 16, 46].

Доказано влияние дефицита витамина D на развитие таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, бактериальный вагиноз. Бактериальный вагиноз повышает риск невынашивания беременности в 7 раз. Витамин D оказывает ключевое воздействие на врожденный иммунитет, регуляцию клеточного иммунитета, ингибирует пролиферацию Т-хелперов, ограничивает продукцию цитокинов, индуцирует цитокины Т-хелперов 2-го типа, что благотворно влияет на течение беременности и иммунную систему новорожденных. Отмечена положительная корреляция уровней витамина D у матери и в пуповинной крови, что доказывает проницаемость плаценты для витамина D [17, 21, 37].

Изучена биологическая роль витамина D в процессе имплантации, становления и функционирования маточно-плацентарного комплекса и внутриутробного развития плода. Плацента формируется на 4-й неделе беременности. С этого времени до срока родов 25(OH)D передается через плаценту, и концентрация пуповинной крови плода 25(OH)D коррелирует с концентрацией

его у матери. Витамин D в достаточном количестве положительно влияет на течение беременности, обеспечивая физиологические процессы в системе мать – плацента – плод [33].

Гипотеза о роли витамина D в патогенезе преэклампсии (ПЭ) была высказана в начале 1990-х гг., Vodnar L.M. et al. (2007) показали, что дефицит витамина D во время беременности является фактором риска для развития преэклампсии, причем уровень витамина D во время беременности менее 20 нг/мл связан почти с 4-кратным увеличением тяжелой преэклампсии, а содержание метаболита менее 15 нг/мл пятикратно увеличивало риск ее развития. Снижение уровня витамина D, VDR-рецепторов и  $\alpha$ 1-гидроксилазы на молекулярном уровне приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Назначение витамина D при гипертонической болезни совместно с антигипертензивными препаратами значительно снижает систолическое артериальное давление и улучшает функцию левого желудочка. Активация VDR рецепторов при достаточном уровне витамина D снижает активность ренин-ангиотензивной системы, действует на рецепторы ангиотензина II и минералкортикоидов [4, 15, 28, 41].

Преэклампсия является одним из тяжелейших осложнений течения беременности и родов, ее частота в России возросла с 16 до 20,6%. Общеизвестным ключевым фактором в патогенезе преэклампсии является неполноценная инвазия трофобласта. В результате нарушения ангиогенеза и пониженной способности к восстановлению эндотелия развивается эндотелиальная дисфункция. Активная форма витамина D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом, участвует в ингибировании клеточной пролиферации, индукции конечной дифференцировки клеток, продукции ренина. Витамин D подавляет ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, препятствует антикоагулянтной активности, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, предотвращая развитие артериальной гипертензии [1, 37, 39].

Метаболизм витамина D усиливается во время беременности и в период лактации, материнский витамин D<sub>25</sub>, полагают, проходит через плаценту. Но уровень 1,25 дигидроксивитамина D у плода, как правило, ниже, чем в сыворотке крови матери. Развитие и формирование плаценты играют важную роль в благополучном течении беременности, и материнский дефицит витамина D может обусловить неблагоприятные исходы. Период внутриутробного развития ребенка формирует характер иммунного ответа в зрелом возрасте. Витамин D участвует в программировании развития плода и новорожденного с последующим риском заболеваний в детстве и взрослой жизни. Эта зависимость называется эпигенетическим программированием, и именно оно определяет здоровье или нездоровье, оказывая огромное влияние на стратегию общественного здравоохранения. Курение матери, питание, дефицит витамина D влияют на развитие легких и последующее возникновение астмы и хронической обструктивной болезни легких [28, 30, 31].

Тесная взаимосвязь между матерью и плодом приводит к тому, что материнский дефицит витамина D во время беременности создает дефицитное состояние у ребенка с периода внутриутробного развития. Гиповитаминоз D матери оказывает значительное влияние на развитие костной ткани и врожденный иммунитет у плода, что имеет большое значение для формирования хрониче-

ских заболеваний вскоре после рождения, а также в более позднем возрасте. Уровень витамина D у беременных имеет прямую связь с массой тела ребёнка при рождении и окружностью головки, но даже дети, рожденные у матерей с достаточным уровнем витамина D, после 8 недель жизни начинают испытывать его дефицит, если питание не дополняется витамином [32, 34, 45, 48].

Поскольку большая часть перепрограммирования происходит в детстве, более глубокое понимание взаимодействия между генетикой и эпигенетикой можно наблюдать в период беременности и дальнейшего развития новорожденного. Эпигенетические изменения потенциально обратимы, они мало изучены, и прием витамина D у беременных с дефицитом витамина D остается дискуссионным – какие дозы принимать, какая продолжительность воздействия витамина D необходима [7, 8, 12, 42].

Дефицит витамина D у беременных женщин и их детей одна из основных проблем здравоохранения с потенциальными неблагоприятными последствиями для здоровья в целом. Превентивные стратегические меры должны обеспечить необходимый уровень витамина D у женщин во время беременности и в период лактации [23, 43, 44].

Несмотря на большое количество информации, питанию матери и необходимости назначения витамина D уделяется мало внимания в реализации эффективных профилактических мер по улучшению здоровья матери и плода и предотвращению развития хронических заболеваний в будущем.

Восполнение дефицита витамина D имеет очень широкие перспективы для оптимизации состояния здоровья женщин и детей и может быть одной из наиболее важных профилактических программ здравоохранения.

#### Литература

1. Шух Е.В., Мулотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертонии // Биомедицина. 2009. Т. 1, № 1. С. 55–67.
2. Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biological Research for Nursing*, 2007, vol. 9, no. 2, pp. 117–129. DOI: 10.1177/1099800407308057.
3. Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A., Stuebe A.M., Boggess K.A. First-trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2012, vol. 28, no. 2, pp. 164–168. DOI:10.1002/dmrr.1282.
4. 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, vol. 92, no. 9, pp. 3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
5. Bodnar L.M., Simhan H.N. The prevalence of preterm birth and season of conception. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 538–545. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00971.x.
6. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol*, 2015, vol. 125(2), pp. 439–447. DOI: 10.1097/AQG.0000000000000621.
7. Choi R., Kim S., Yoo H., Cho Y.Y., Kim S.W., Chung J.H., et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients*, 2015, vol. 7, pp. 3427–3448. DOI: 10.3390/nu7053427.
8. Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R., Napolitano P.G., Ippolito D.L. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One*, 2015, vol. 10(4), p. e0123763. DOI: 10.1371/journal.pone.0123763.
9. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 62, no. 1, pp. 68–77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
10. Grundmann M., von Versen-Höynck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011, vol. 9, no. 2, art. no. 146. DOI: 10.1186/1477-7827-9-146.
11. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut*, 2012, vol. 1, pp. 17–26.
12. Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R. et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2014, vol. 18(45), pp. 1–190. DOI: 10.3310/hta18450 PMID: 25025896.

13. *Holick M.F.* Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevention of Autoimmune Diseases, Cancers, and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, vol. 80, pp. S1678–S1688.
14. *Holick M.F. et al.* Guidelines on Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, vol. 96(7).
15. *Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al.* Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009, vol. 20, no. 5, pp. 720–726.
16. *Heaney R.P.* Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
17. *Hewison M.* Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2010, vol. 39, no. 2, pp. 365–379. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
18. *Holick M.F.* Medical progress: vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 3, pp. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
19. *Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C. et al.* Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, vol. 26, no. 10, pp. 2341–2357. DOI: 10.1002/jbmr.463.
20. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes. *Calcified Tissue International*, 2013, vol. 92, pp. 128–139. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-012-9607-4>.
21. *Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L.* Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011, vol. 26 (10), pp. 2341–2357. DOI: 10.1002/ibmr.463.
22. *Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D., McFaul P., Wallace J.M.W.* Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *British Journal of Nutrition*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 876–881. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
23. *Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R. et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014, vol. 99(7), pp. 2448–2455. DOI: 10.1210/jc.2013-3491.
24. *Hosseini-Nezhad A., Holick M.F.* Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013, vol. 88, no. 7, pp. 720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
25. *Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C.* Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *American Journal of Perinatology*, 2011, vol. 28, no.1, pp. 7–12. DOI: 10.1055/s-0030-1262505.
26. *Castro L.C.* The vitamin D endocrine system. *Arq. Bras Endocrinol Metabol.*, 2011, vol. 55(8), pp. 566–575.
27. *Kebashni Thandrayen J.M. Pettifor.* Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*, 2010, vol. 39, iss. 2, pp. 303–320.
28. *Kovacs C.S.* Vitamin D in during pregnancy and lactation: Maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 520S–528S.
29. *Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M. et al.* Proceedings of the rank forum on vitamin D. *British Journal of Nutrition*, 2011, vol. 105, no. 1, pp. 144–156. DOI: 10.1017/S0007114510002576.
30. *Lapillonne A.* Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hypotheses*, 2010, vol. 74, no. 1, pp. 71–75. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
31. *Leffelaar E.R., Vrijkotte T.G.M., Van Eijsden M.* 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. *British Journal of Nutrition*, 2010, vol. 104, no. 1, pp. 108–117. DOI: 10.1017/S000711451000022X.
32. *Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A. -L.* Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, vol. 54, no. 8, pp. 1092–1102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
33. *Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al.* Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *Journal of Immunology*, 2011, vol. 186, no. 10, pp. 5968–5974. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
34. *Lucas R.M., Ponsonby A. -L., Pasco J.A., Morley R.* Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutrition Reviews*, 2008, vol. 66, no. 12, pp. 710–720. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
35. *Martínez-Miguel P., Valdivielso J.M., Medrano-Andrés D., Román-García P., Cano-Peñalver J.L., Rodríguez-Puyol M., Rodríguez-Puyol D., López-Ongil S.* The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014, vol. 307, no. 12, pp. 1085–1096.

36. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F., O'Connor G., Lee-Parritz A., Iverson R. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.*, 2016, Dec. 1, vol. 126(12), pp. 4702–4715. DOI: 10.1172/JCI89031.
37. Ota K., Dambaeva S., Han A.R., Beaman K., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.*, 2014, vol. 29, pp. 208–219. DOI: 10.1093/humrep/det424.
38. Phend C. Vitamin D May Help in HF. *MedPage Today*, 2012, May 22. Available at: [www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/32840](http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/32840).
39. Powe C.E., Seely E.W., Rana S. et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 4, pp. 758–763. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238.
40. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 203, no. 4, pp. 366e1–366e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.036.
41. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W., Baatz J.E., Johnson D.D. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, vol. 204, no. 6, pp. 556e1–556e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.022.
42. Rodriguez A., Garcia-Esteban R., Basterretxea M., Lertxundi A., Rodriguez-Bernal C., Iniguez C. et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*, 2015, vol. 122(12), pp. 1695–1704. DOI: 10.1111/1471-0528.13074 PMID: 25208685.
43. Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R. et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, vol. 83(4), pp. 536–541.
44. Thorne-Lymana A., Fawzi W.W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2012, vol. 26(01), pp. 75–90. DOI:10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x.
45. Wagner C., McNeil R., Ebeling M. et al. Analysis of Two Randomized Vitamin D3 Supplementation Trials during Pregnancy: Health Characteristics and Outcomes. Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA. 2012. Unpublished work.
46. Wagner C.L., Baggerly C., McDonnell S.L., Baggerly L., Hamilton S.A., Winkler J. et al. Post-hoc comparison of vitamin D status at three time points during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2015, vol. 148, pp. 256–260. DOI: 10.1016/Msbmb.2014.11.013.
47. Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, vol. 34, no. 10, pp. 757–763. DOI: 10.3275/7748.
48. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.
49. Zhang C., Qiu, C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008, vol. 3, no. 11, art. no. e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.

## References

- Shikh E.V., Milotova N.M. *Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego retseptor vitamina D, v patogeneze arterial'noi gipertonii* [The role of coding vitamin D receptor VDR gene polymorphism in pathogenesis of hypertension]. *Biomeditsina*, 2009, vol. 1, no. 1, pp. 55–67.
- Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biological Research for Nursing*, 2007, vol. 9, no. 2, pp. 117–129. DOI: 10.1177/1099800407308057.
- Baker A.M., Haeri S., Camargo C.A., Stuebe A.M., Boggess K.A. First-trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2012, vol. 28, no. 2, pp. 164–168. DOI:10.1002/dmrr.1282.
- 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, vol. 92, no. 9, pp. 3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
- Bodnar L.M., Simhan H.N. The prevalence of preterm birth and season of conception. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 538–545. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00971.x.
- Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol*, 2015, vol. 125(2), pp. 439–447. DOI: 10.1097/AQG.0000000000000621.

7. Choi R., Kim S., Yoo H., Cho Y.Y., Kim S.W., Chung J.H., et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nutrients*, 2015, vol. 7, pp. 3427–3448. DOI: 10.3390/nu7053427.
8. Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R., Napolitano P.G., Ippolito D.L. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One*, 2015, vol. 10(4), p. e0123763. DOI: 10.1371/journal.pone.0123763.
9. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 62, no. 1, pp. 68–77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
10. Grundmann M., von Versen-Höyneck F. Vitamin D – roles in women's reproductive health? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011, vol. 9, no. 2, art. no. 146. DOI: 10.1186/1477-7827-9-146.
11. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut*, 2012, vol. 1, pp. 17–26.
12. Harvey N.C., Holroyd C., Ntani G., Javaid K., Cooper P., Moon R., et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2014, vol. 18(45), pp. 1–190. DOI: 10.3310/hta18450 PMID: 25025896
13. Holick M.F. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevention of Autoimmune Diseases, Cancers, and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, vol. 80, pp. S1678–S1688.
14. Holick M.F. et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, vol. 96(7).
15. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009, vol. 20, no. 5, pp. 720–726.
16. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
17. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2010, vol. 39, no. 2, pp. 365–379. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
18. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 3, pp. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
19. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, vol. 26, no. 10, pp. 2341–2357. DOI: 10.1002/jbmr.463.
20. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes. *Calcified Tissue International*, 2013, vol. 92, pp. 128–139. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-012-9607-4>.
21. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011, vol. 26 (10), pp. 2341–2357. DOI: 10.1002/ibmr.463.
22. Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D., McFaul P., Wallace J.M.W. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *British Journal of Nutrition*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 876–881. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
23. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R. et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014, vol. 99(7), pp. 2448–2455. DOI: 10.1210/jc.2013-3491.
24. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013, vol. 88, no. 7, pp. 720-755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
25. Johnson D.D., Wagner C.L., Hulsey T.C., Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *American Journal of Perinatology*, 2011, vol. 28, no.1, pp. 7-12. DOI: 10.1055/s-0030-1262505.
26. Castro L.C. The vitamin D endocrine system Arq. *Bras Endocrinol Metabol.*, 2011, vol. 55(8), pp. 566–575.
27. Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor. Endocrinology and Metabolism. *Clinics of North America*, 2010, vol. 39, iss. 2, pp. 303–320.
28. Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: Maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 88, no. 2, pp. 520S–528S.
29. Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M., et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. *British Journal of Nutrition*, 2011, vol. 105, no. 1, pp. 144–156. DOI: 10.1017/S0007114510002576.
30. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hypotheses*, 2010, vol. 74, no. 1, pp. 71–75. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
31. Leffelaar E.R., Vrijkkotte T.G.M., Van Eijdsden M. 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. *British Journal of Nutrition*, 2010, vol. 104, no. 1, pp. 108–117. DOI: 10.1017/S000711451000022X.

32. Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A. -L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, vol. 54, no. 8, pp. 1092–1102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.

33. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *Journal of Immunology*, 2011, vol. 186, no. 10, pp. 5968–5974. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.

34. Lucas R.M., Ponsonby A. -L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutrition Reviews*, 2008, vol. 66, no. 12, pp. 710–720. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.

35. Martínez-Miguel P., Valdivielso J.M., Medrano-Andrés D., Román-García P., Cano-Peñalver J.L., Rodríguez-Puyol M., Rodríguez-Puyol D., López-Ongil S. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014, vol. 307, no. 12, pp. 1085–1096.

36. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F., O'Connor G., Lee-Parriz A., Iverson R. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.*, 2016, Dec. 1, vol. 126(12), pp. 4702–4715. DOI: 10.1172/JCI89031.

37. Ota K., Dambaeva S., Han A.R., Beaman K., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.*, 2014, vol. 29, pp. 208–219. DOI: 10.1093/humrep/det424.

38. Phend C. Vitamin D May Help in HF. *MedPage Today*, 2012, May 22. Available at: [www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/32840](http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/32840).

39. Powe C.E., Seely E.W., Rana S. et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 4, pp. 758–763. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238.

40. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 203, no. 4, pp. 366e1–366e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.036.

41. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W., Baatz J.E., Johnson D.D. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, vol. 204, no. 6, pp. 556e1–556e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.022.

42. Rodriguez A., Garcia-Esteban R., Basterretxea M., Lertxundi A., Rodriguez-Bernal C., Iniguez C. et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*, 2015, vol. 122(12), pp. 1695–1704. DOI: 10.1111/1471-0528.13074 PMID: 25208685

43. Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R. et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, vol. 83(4), pp. 536–541.

44. Thorne-Lymana A., Fawzi W.W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2012, vol. 26(01), pp. 75–90. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x.

45. Wagner C., McNeil R., Ebeling M. et al. *Analysis of Two Randomized Vitamin D3 Supplementation Trials during Pregnancy: Health Characteristics and Outcomes*. Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA. 2012. Unpublished work.

46. Wagner C.L., Baggerly C., McDonnell S.L., Baggerly L., Hamilton S.A., Winkler J. et al. Post-hoc comparison of vitamin D status at three time points during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2015, vol. 148, pp. 256–260. DOI: 10.1016/j.msmb.2014.11.013.

47. Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, vol. 34, no. 10, pp. 757–763. DOI: 10.3275/7748.

48. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

49. Zhang C., Qiu, C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008, vol. 3, no. 11, art. no. e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.

---

**ДЕНИСОВА ТАМАРА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tomadenisova@rambler.ru).**

**DENISOVA TAMARA – Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics and Gynecology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.**

**САМОЙЛОВА АЛЛА ВЛАДИМИРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет Россия, Чебоксары (allasamoi@mail.ru).

**SAMOYLOVA ALLA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

**ВАСИЛЬЕВА ЭЛЬВИРА НИКОЛАЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elnikvas@mail.ru).

**VASILYEVA ELVIRA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

**ГЕРАСИМОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (profgera@mail.ru).

**GERASIMOVA LYUDMILA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Public Health, Russia, Cheboksary.

---