# Б Е С П Л О Д И Е

Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия

О.А.Громова1, И.Ю.Торшин2, Л.К.Джиджихия3, И.В.Гоголева1

1ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8;

2ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9; 3ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а

Витамин D является неотъемлемым компонентом поддержки репродуктивного здоровья женщины, так как участвует в регулировании овуляции, функций эндо- метрия и яичников, поддерживает высокую чувствительность этих тканей к половым гормонам. Результаты фундаментальных и клинических исследований де- монстрируют эффективность использования витамина D при его дефиците для нормализации репродуктивной функции у женщин.

Ключевые слова: бесплодие, витамин D, лечение.

[unesco.gromov](mailto:unesco.gromova@gmail.com)[a@gmail.com](mailto:a@gmail.com)

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. Гинекология. 2016; 18 (3): 34–39.

Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility

O.A.Gromova1, I.Yu.Torshin2, L.K.Dzhidzhikhiia3, I.V.Gogoleva1

1Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8;

2Moscow Institute of Physics and Technology. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9;

3Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 101000, Russian Federation, Moscow, ul. Pokrovka, d. 22a

Vitamin D is an essential component of nutriceutical support for female reproductive health. Vitamin D is involved in the regulation of ovulation, endometrial prolifera- tion and ovarian functions as well as supports high sensitivity of these tissues to hormonal influences. The date shows the importance role of vitamin D for women repro- ductive health.

Key words: infertility, vitamin D, treatment.

[unesco.gromov](mailto:unesco.gromova@gmail.com)[a@gmail.com](mailto:a@gmail.com)

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dzhidzhikhiia L.K., Gogoleva I.V. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility Gynecology. 2016; 18 (3): 34–39.

## Введение



**Рис. 1. Молекулярные механизмы воздействия витамина D и его биологически**

**активных метаболитов.**

Примечание. УФО – ультрафиолетовое облучение.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению процента бесплодных пар. По данным Всемирной органи- зации здравоохранения (ВОЗ), процент женщин, страдаю- щих бесплодием, колеблется от 8 до 29% без тенденции к снижению во всех странах мира (ВОЗ, 2011) [1].

Мероприятия по лечению бесплодия достаточно сложны. Они включают гормоно-, антибиотикотерапию, сложные физиотерапевтические процедуры, но, к сожале- нию, зачастую упускаются простые факторы, такие как пи- тание и обеспеченность микронутриентами. Между тем де- фицит микронутриентов и, в частности, витамина D резко снижает эффективность лечения бесплодия. Это связанно с тем, что витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивных процессов как у женщин, так и у мужчин. Данный факт обусловлен тем, что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, эндометрии, фалло- пиевых трубах, также как и в децидуальной оболочке и пла- центе. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным исследований, включен в патофизиологию некоторых за- болеваний у женщин репродуктивного возраста, которые подвергаются процедурам вспомогательных репродуктив- ных технологий (ВРТ) [2].

Витамин D является жирорастворимым витамином, ко- торый принадлежит к семейству стероидных гормонов.

Биологические эффекты витамина D осуществляются че- рез одноименный рецептор (ген VDR) – фактор транс- крипции, активируемый 1,25-дигидроксивитамином D 3 (кальцитриолом). Геномные эффекты витамина D и оказы- вают воздействие на репродуктивную систему человека (рис. 1) [3].

Рецептор витамина D (VDR) и ферменты метаболизма витамина D содержатся в заметных количествах в тканях репродуктивной системы и женщин, и мужчин. При деле- ции гена VDR отмечаются значительная гонадная недоста- точность, снижение количества сперматозоидов и их по- движности, а также гистологические аномалии яичников и матки. Биологическая активность витамина D весьма важна

для женской репродуктивной системы, так как поддержи- вает наступление беременности. Витамин D влияет на сте- роидогенез эстрадиола и прогестерона [4], синтез анти- мюллерова гормона (АМГ), снижает гиперандрогению и гиперпролиферацию эндометрия [5] (рис. 2).

В настоящее время существуют убедительные данные о связи метаболизма витамина D и развития некоторых ги- некологических заболеваний.

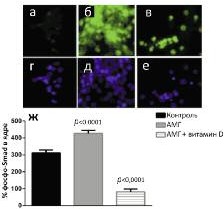
При обследовании женщин с бесплодием, направляемых в центры вспомогательной репродукции, была выявлена высокая распространенность дефицита витамина D. Выра- женный дефицит витамина D – 25(OH)D<30 нг/мл – на- блюдался у 113 (98%) пациенток[6]. В другом исследовании

34 ГИНЕКОЛОГИЯ 2016 | ТОМ 18 | №3

# I N F E R T I L I T Y



**Рис. 2. Участие витамина D в поддержке репродуктивной системы женщины.**



**Рис. 4. Влияние витамина D3 на фосфорилирование сигнальных белков Smad 1/5/8**

**зовый контраст (*г, д, е*) клеток гранулезы культивировали в контроле (*а*), только**

**и их перенос в ядро под воздействием АМГ: иммунофлуоресценция (*а, б, в*) и фа-**

**АМГ (*б*), АМГ+D3 (*в*); количественные оценки числа фосфорилированных белков**

**Smad 1/5/8 в ядре клетки (*ж*).**

Примечание. Фосфорилированным Smad-белкам соответствует зеленое окрашивание,

а белкам внутри клеточного ядра – синее.

участвовали 1072 женщины (средний возраст 36,3±4,4 года), дефицит витамина D – 25(OH)D<30 нг/мл – наблю- дался у 77% участниц. Уровни 25(OH)D были обратно про- порциональны индексу массы тела [7].

Таким образом, все чаще врачи, занимающиеся пробле- мой бесплодия, стали задумываться о важности использо- вания витамина D в комплексной терапии женского бес- плодия.

В настоящей статье последовательно рассматриваются роли витамина D в поддержке эндометрия, менструального цикла (МЦ) и функционирования яичников. Рассмотрены взаимосвязи витамина D и с эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и риском развития поликистоза яичников и эндометриоза и другой геникологической патологии.

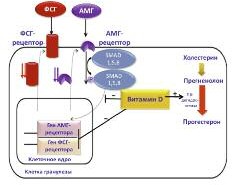
## Менструальный цикл

Дефицит витамина D начиная с 5–7-летнего возраста за- держивает перипубертатное и вызывает отклонения в пу- бертатном развитии. В более позднем возрасте дефицит витамина D нарушает функционирование гипоталамо-ги- пофизарной системы, регуляцию выработки гормонов яичниками. Как следствие – дефицит витамина D способ- ствует развитию нарушений МЦ.

В экспериментальной модели МЦ у животных было вы- явлено, что дефицит витамина D у матери неблагоприятно влияет на гормональную регуляцию центрального генеза, что, в свою очередь, может приводить к нарушению функ-

ции органов репродукции у женского потомства. У живот- ных, выращенных на витамин D-дефицитной диете, на- блюдалось замедление развития фолликулов и абнор- мально длинные МЦ. Эти нарушения устранялись дота- циями витамина D [8].

В 2012 г. Lasco провел проспективное исследование по изучению эффекта от однократной дозы насыщения (300 000 МЕ) при первичной дисменорее. Было установ- лено, что терапия витамином D статистически достоверно снижает болевой синдром (*p*<0,001) [2].



**Рис. 3. Роли витамина D в клетках гранулезы человека.**

## Функции яичников

В связи с тем что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, витамин D регулирует следующие про- цессы, происходящие в яичниках.

В клетках гранулезы (зернистых клетках яичников) вита- мин D регулирует:

* передачу сигналов от АМГ;
* чувствительность клеток к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ);
* синтез и секрецию прогестерона.

Витамин D изменяет экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе в клетках гранулезы и развитии фоллику- лов. Уровни 25(OH)D в фолликулярной жидкости коррели- руют с успешностью ЭКО [9]. Сниженные уровни 25(OH)D в фолликулярной жидкости соответствуют повышенным уровням АМГ и повышенной экспрессии АМГ-рецептора

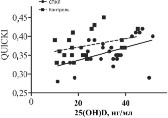
2-го типа (рис. 3). И наоборот, лечение с использованием ви- тамина D вызывает снижение экспрессии АМГ-рецептора, увеличение экспрессии 3b-гидроксистероиддегидрогеназы (3b-HSD; *p*<0,05) – фермента биосинтеза прогестерона [10].

Витамин D снижает экспрессию ФСГ-рецептора (FSHR) и АМГ-рецептора II (AMHR-II); уменьшает уровни фосфори- лирования внутриклеточных сигнальных белков Smad 1/5/8 и их транслокацию в ядро клетки. Витамин D индуци- рует экспрессию 3b-HSD, что увеличивает выработку и вы- свобождение прогестерона. Кроме того, витамин D уве- личивает экспрессию ферментов 17-гидроксистероидде- гидрогеназы (активирующей эстрогены) и ароматазы (эстрогенсинтетазы, катализирующей биосинтез эстроге- нов из андрогенов), таким образом способствует сниже- нию гиперандрогении.

Витамин D3 противодействует эффектам АМГ также за счет модуляции внутриклеточной передачи сигнала от АМГ-рецепторов. Сигналы от рецепторов АМГ передаются

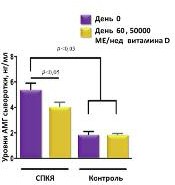
GYNECOLOGY 2016 | Vol. 18 | No. 3 35

# Б Е С П Л О Д И Е



**лину (шкала QUICKI) и 25(OH)D у пациенток с СПКЯ и в контрольной группе (*р*=0,007).**

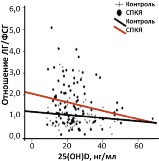
**Рис. 5. Взаимосвязь между количественным показателем чувствительности к инсу-**



**мина D в течение 8 нед пациентками с СПКЯ.**

**Рис. 7. Изменения в сыворотке крови уровней АМГ после курсового приема вита-**

внутри клетки посредством сигнальных белков Smad 1/5/8. В эксперименте АМГ достоверно увеличивает уровни фос- форилирования Smad 1/5/8 и локализацию этих белков в ядре клеток гранулезы (*р*<0,0001). При обработке клеток гранулезы витамином D 3 (50 нМ) в присутствии АМГ (50 нг/мл) накопление фосфорилированного белка Smad 1/5/8 в ядре было значительно снижено (*р*=0,0001; рис. 4) [10]. Таким образом, при дотации витамина D негативное воздействие АМГ, тормозящее развитие фолликула, в значи- тельной степени удается преодолеть.



**Рис. 6. Корреляция между 25(OH)D у пациенток с СПКЯ и отношением ЛГ/ФСГ (*р*=0,037).**

## Значимость витамина D

**в поддержке эндометрия**

Нарушение функционирования эндометрия является од- ной из причин женского бесплодия. Эндометрий – очень динамично обновляющаяся ткань, которая играет решаю- щую роль в создании условий успешного зачатия и имплан- тации. В ответ на изменения уровней стероидных гормо- нов эстрадиола и прогестерона эндометрий претерпевает структурные трансформации во время МЦ, имеющие принципиальное значение для принятия эмбриона. Со- стояние эндометрия зависит от многих факторов, в том числе от уровней 25(OH)D в крови [11].

Витамин D является регулятором эндометриальной экс- прессии HOXA-10 – гена, критичного для процесса им- плантации, участвует во взаимодействии эмбриона и эндо- метрия, с помощью различных молекулярных и цитокино- вых механизмов улучшая имплантацию эмбриона [12–16].

Доказано, что дефицит 25(OH)D затрудняет достижение оптимальной толщины эндометрия, необходимой для им- плантации эмбриона. В исследованиях у пациенткок, при- бегающих к процедуре ЭКО, средние значения уровней 25(OH)D прямо коррелировали с количеством оплодотво- ренных ооцитов и толщиной эндометрия, а также были до- стоверно выше у забеременевших участниц. Установлена достоверная ассоциация уровней 25(OH)D с толщиной эн-

дометрия и достижением клинически подтвержденной бе- ременности [17]. Таким образом, для успешного проведе- ния процедуры ЭКО подготовка пациенток должна вклю- чать нормализацию витамина D до уровня в сыворотке крови не менее 30 нг/мл, оптимально 40–100 нг/мл [17].

## Дефицит витамина D – патогенетический фактор формирования синдрома поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – часто встре- чаемое (5–10%) гинекологическое заболевание. Дефицит витамина D превалирует у женщин с этим заболеванием, у 67–85% сывороточная концентрация витамина D составляет 25[OH]D<20 нг/мл. Некоторые исследования полагают, что есть связь между инсулинорезистентностью(ИР),метаболи- ческим синдромом и дефицитом витамина D. Терапевтиче- ский эффект витамина D состоит в улучшении ИР, уровня андрогенов, овариального фолликулогенеза и МЦ [18]. Суще- ствует мнение, что витамин D может влиять на продукцию АМГ и чувствительность ФСГ у этой группы пациенток [2].

СПКЯ существенно повышает риск ановуляторного бес- плодия и невынашивания, коморбиден с ИР и ожирением. Одной из существенных причин возникновения ИР и СПКЯ является богатая простыми углеводами диета, не со- держащая в то же время достаточного количества витами- нов и микроэлементов и прежде всего витамина D.

Клинико-эпидемиологические исследования показали, что уровни 25(OH)D являются одним из предикторов ИР у пациенток с СПКЯ (n=60) [19]. Например, особенно низкие уровни D-25-гидроксивитамина у пациенток с СПКЯ (n=58) были связаны с более высокими уровнями инсулина (r=-0,271; *р*=0,042). При этом гиповитаминоз D установлен более чем у 90% пациенток [20]. У женщин с СПКЯ (n=27) показатель количественной чувствительности к инсулину (QUICKI) коррелирует с уровнями 25(OH)D (рис. 5) [21].

Метаанализ 17 клинических исследований подтвердил влияние витамина D на клинические и биохимические по- казатели состояния пациенток с СПКЯ. Уровни 25-гидро- ксивитамина D и индекс чувствительности к инсулину были достоверно ниже в объединенной группе пациенток с СПКЯ, чем в объединенной контрольной группе. Установ- лены достоверно более низкие уровни 25(OH)D (в среднем на 5..7 нг/мл) в группе пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой женщин (*р*=0,005). Индекс HOMA-IR, помогающий оценить степень ИР, был достоверно выше также в группе СПКЯ [22].

Систематический обзор и метаанализ 30 клинических ис- следований показал, что более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови ассоциированы с более выраженными ме- таболическими и гормональными нарушениями у пациен- ток с СПКЯ (n=3182): особенно высокие значения уровней глюкозы натощак и индекса гомеостатической модели оценки сопротивления инсулина (HOMA-IR) [23]. Дисрегу-

36 ГИНЕКОЛОГИЯ 2016 | ТОМ 18 | №3

# Б Е С П Л О Д И Е

ляция 25(OH)D и кальция вносит вклад в торможение роста фолликулов у пациенток с СПКЯ. Установлена обратная кор- реляция между 25(OH)D и соотношением лютеинизирую- щего гормона (ЛГ) и ФСГ –ЛГ/ФСГ (R=-0,21; *р*=0,037); рис. 6. Последнее указывает на взаимосвязь дефицита витамина D с ановуляцией и недостаточностью лютеиновой фазы.

Фундаментальные молекулярно-физиологические меха- низмы действия витамина D при СПКЯ заключаются в том, что среди управляемых витамином D генов представлены важнейшие гены регуляции углеводного и жирового метабо- лизма. Например, витамин D регулирует экспрессию суб- страта рецептора инсулина (IRS1). Рецептор инсулина – трансмембранный рецептор с тирозинкиназной актив- ностью. При связывании инсулина рецептор претерпевает изменение конформации и начинает фосфорилировать определенные аминокислотные остатки тирозина в белках инсулинового сигнального каскада (прежде всего белки IRS – insulin receptor substrate). Кроме того, витамин D регулирует экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста – од- ного из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканью. Также витамин D акти- вирует синтез белка PPAR-d(активированный рецептор про- лифераторов пероксисом, тип d), способствующего перера- ботке избыточного холестерина и активирующего процессы

b-окисления жирных кислот [3].

Повышение в сыворотке крови провоспалительных ко- нечных продуктов гликирования – один из факторов пато- генеза СПКЯ. В группе пациенток с данным синдромом (n=22) витамин D снижал абнормально повышенные уровни АМГ сыворотки и, наоборот, повышал уровни про- тивовоспалительного рецептора конечных продуктов гли- кирования (sRAGE). Прием 50 000 МЕ в неделю витамина D в течение 8 нед приводил к увеличению уровней sRAGE сы- воротки (*p*=0,03) и снижению уровней АМГ сыворотки (*p*<0,001); рис. 7 [24]. Таким образом, при нормальных уров- нях АМГ в контрольной группе без СПКЯ витамин D не ока- зывал воздействия на уровни АМГ. В то же время у пациен- ток с СПКЯ витаминDдостоверно снижал повышенные уровни АМГ, хотя последние и не достигали значений, ха- рактерных для контрольной группы.

Клинические исследования показывают перспективность использования препаратов витамина D для терапии СПКЯ и повышения репродуктивного потенциала. В рандомизиро- ванном клиническом исследовании дотации витамина D улучшали состояние пациенток с СПКЯ (n=68), которые еженедельно получали 50 000 МЕ витамина D в течение

8 нед (n=45). Уровень 25(OH)D значительно увеличился (43±2,4 нг/мл) по сравнению с группой плацебо – n=23 (16±0,9 нг/мл; *р*<0,01). Дотации витамина D приводили к до- стоверному уменьшению интервала между менструациями (от 80±9 до 60±6 сут; *р*=0,04), балла по шкале Ферримана (от 9,8±1,5 до 8,1±1,5; *р*<0,01), уровней триглицеридов (от 138±22 до 117±20 мг/дл, *р*=0,03) и отношения концентра- ций трансформирующего ростового фактора b1 к раство- римому эндоглину (от 6,7±0,4 до 5,9±0,4; *р*=0,04) [25].

Помимо этого, дефицит витамина D ассоциирован с ря- дом других заболеваний, таких как эндометриоз. Исследо- вания способствуют поддержанию гипотезы о том, что низкий уровень витамина D ассоциирован с увеличением риска развития эндометриоза [18]. Одно из исследований включало 70 556 женщин, из которых 1385 были с эндомет- риозом, а 69 171 пациентка составила группу контроля [2].

Витамин D также связан с развитием маточной лейо- миомы, что доказано при помощи исследований, которые демонстрируют низкий уровень 25(OH)D у пациенток вы- сокого риска с объемными образованиями и бесплодием [18]. Потенциальный терапевтический эффект витамина D у этой группы пациенток заключался в угнетении развития и роста миом и был подтвержден в исследованиях как на животных, так и на людях [18].

## Витамин D и эффективность ЭКО: клинические исследования

Дефицит витамина D ассоциирован с низким количе- ством беременностей и родов и высоким уровнем выкиды- шей у пациенток после ВРТ.

В проспективном исследовании по изучению связи сыво- роточной концентрации 25(OH)Dприняли участие

173 женщины, включенные в программу ВРТ. Уровень 25(OH)D≥75 нмоль/л был расценен как достаточный, а ме- нее этих показателей – как недостаточный. Конечной точ- кой стала клиническая беременность. У женщин с доста- точным уровнем витамина D количество беременностей было значительно выше (52,5% против 34,7%; *p*<0,001). Дан- ное исследование демонстрирует, что женщины с высоким уровнем витамина D с большей вероятностью могут забе- ременеть в результате ЭКО [4].

Исследования связи уровня витамина D c результатами ВРТ продемонстрировали, что высокий уровень витамина D ассоциирован с лучшими эффектами при овариальной стимуляции [27].

Исследователи обратили внимание, что результаты ВРТ разнятся в зависимости от времени года: так, более высокие показатели были весной, а низкие – осенью. Связывали это с количеством световых часов, особенно в северных стра- нах. Зимой снижались количество овуляций и рецептив- ность эндометрия по сравнению с многократным увеличе- нием этих показателей летом [27].

Исследование, проведенное в группах женщин, принимав- ших участие в программах ВРТ, которые являлись как доно- рами яйцеклеток, так и реципиентками, продемонстриро- вало, что уровень 25(OH)D>30 нг/мл был связан с более вы- соким количеством беременностей. Данное исследование стало интересно тем, что оно улучшало естественную фер- тильность как у бесплодных, так и фертильных женщин (до- норов яйцеклеток). Особенно интересно, что в данном ис- следовании было продемонстрировано позитивное влияние достаточного уровня витамина D на эндометрий, так как биологический материал принадлежал донору [12].

При изучении пациенток с бесплодием (n=335, возраст 18–42 года, индекс массы тела 18–25 кг/м 2), прибегающих к высокотехнологичным репродуктивным технологиям, установлено, что уровни 25(OH)D<20 нг/мл наблюдались у45%участниц.Клинически регистрируемая беремен- ность после прохождения процедуры ЭКО зафиксирована у 20% участниц в подгруппе с дефицитом витамина D и у 31% – в подгруппе с 25(OH)D>20 нг/мл (*р*=0,02). Шансы на достижение клинической беременности были в 2 раза выше у женщин с 25(OH)D≥20 нг/мл (относительный риск – ОР 2,15; 95%доверительный интервал – ДИ 1,23–3,77).

Женщины, входящие в группу с нормальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови (более 30 нг/мл), имели самые высокие шансы на беременность [28]. Напомним, что уро- вень 25(OH)D=30 нг/мл является нижней границей диапа- зона нормы [3]. Эти данные перекликаются с результатами другого исследования, в котором участвовали 368 женщин, прибегших к процедуре ЭКО. Клиническая беременность наступала достоверно реже у женщин с выраженным де- фицитом витамина D (41%) по сравнению с пациентками с уровнем 25(OH)D>20 нг/мл (54%). Дефицит витамина D стал независимым фактором риска неудачного ЭКО

(ОР 1,7; 95% ДИ 1,0–2,6; *р*=0,03) [14]. Другое исследование продемонстрировало, что недостаточность витамина D – 25(OH)D<30 нг/мл – ассоциирована с более низкими по- казателями беременности у реципиенток ВРТ (n=99). Кли- нически регистрируемая беременность определялась по сонографическому пульсу на 7–8-й неделе. Частота бере- менности была существенно ниже среди участниц с недо- статочностью витамина D (37%) по сравнению с осталь- ными (78%). Процент родов составил 31% при недоста- точности витамина D и 59% – при его достаточных уров- нях [29].

Среди бесплодных пациенток, прошедших процедуру ЭКО (n=84), у достигших беременности женщин отмечены значительно более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости по сравнению с женщи- нами, которые не смогли забеременеть. Увеличение уров- ней 25(OH)Dв фолликулярной жидкости на каждый

1 нг/мл повышало вероятность достижения беременности на 6% [30].

В метаанализе трех исследований (n=655) низкие уровни

25(OH)D (менее 20 нг/мл) коррелировали с низкой часто-

38 ГИНЕКОЛОГИЯ 2016 | ТОМ 18 | №3

# I N F E R T I L I T Y

той родов после прохождения процедуры ЭКО (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,93) [31].

Таким образом, современная практика ведения женщин в программах ЭКО должна обязательно включать коррек- цию дефицита витамина D с обязательным доведением концентраций 25(OH)D до 30 нг/мл и выше.

## Заключение

В настоящей работе показано, что витамин D имеет фун- даментальное значение для профилактики и лечения жен- ского бесплодия. Он является по сути стероидным гормо- ном, оказывающим существенное влияние на репродуктив- ное здоровье женщины. Это обусловлено тем, что рецеп- торы витамина D представлены в овариальной ткани, эндо- метрии, фаллопиевых трубах, так же как и в децидуальной оболочке и плаценте. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным исследований, включен в патофизиологию не- которых заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Результаты доказательной медицины указывают на необхо- димость использования препаратов витамина D в лечении женского бесплодия. Витамин D необходим женщине на этапе планирования беременности. Компенсация дефицита витамина D повышает шансы наступления беременности c помощью ВРТ в 1,5–2 раза. Дотации витамина D перед про- ведением процедуры ЭКО способствуют увеличению числа оплодотворенных ооцитов и повышению зрелости эндо- метрия. Повышение уровней 25(OH)D в фолликулярной жидкости на каждый 1 нг/мл увеличивало вероятность бере- менности на 6%. Более высокие уровни 25(OH)D в крови у пациенток, забеременевших с помощью процедуры ЭКО, ас- социированы с более высокой частотой родов.

В целом современная стратегия лечения женщин с бес- плодием должна включать диагностику дефицита вита- мина D путем определения концентраций 25(OH)D в сыво- ротке крови и коррекцию дефицита витамина D до дости- жения уровней 25(OH)D в 30 нг/мл и более.

Может быть предложен следующий режим использова- ния витаминаDу женщин с бесплодием.В течение первых 2–3 мес терапии рекомендуется прием холекальциферола в дозах 6000–8000 МЕ/сут (в ряде случаев до 12 000 МЕ/сут) [32], после чего используется поддерживающая доза в 3000–6000 МЕ/сут (6–12 мес). Терапия витамином D должна проводиться под наблюдением врача-гинеколога или эндокринолога и с определением 25(OH)D в сыво- ротке крови.

Отдельно хотелось бы остановиться на формах выпуска витамина D, доступных в Российской Федерации. На протя- жении многих лет в нашей стране было принято назначать витамин D в водорастворимой и жирорастворимой фор- мах в виде капель. Эти формы в основном используются для профилактики рахита у грудных детей и не подходят для коррекции дефицита витамина D у взрослых. В настоящее время в РФ доступно несколько таблетированных форм данного витамина, среди которых особого внимания заслу- живает витамин D, выпускаемый компанией «Орион Фарма», Ультра-Д.

Ультра-Д выпускается в форме жевательных таблеток, со- держащих 1000 МЕ/таб. Данная форма выпуска является наиболее удобной для коррекции гиповитаминоза D у взрослых, так как позволяет оптимально подобрать дозу и не требует приема большого количества таблеток/капель ежедневно.

***Литература/References***

1. *Доклад о репродуктивном здоровье. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро, 2011. / Doklad o reproduktivnom zdorov'e. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhra- neniia, Evropeiskoe regional'noe biuro, 2011. [in Russian]*
2. *Laura Buggio MD et al. Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence, Gynecological Endocrinol- ogy; doi: 10.3109/09513590.2015.1111329*

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

1. *Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: То- рус Пресс, 2015. / Gromova O.A., Torshin I.Iu. Vitamin D – smena par- adigmy. M.: Torus Press, 2015. [in Russian]*
2. *Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a system- atic review. Eur J Endocrinol 2012; 166 (5): 765–78.*
3. *Shahrokhi SZ et al. Role of vitamin D in female Reproduction. Clin Chim Acta 2016; 455: 33–8.*
4. *Dressler N et al. BMI and season are associated with vitamin D defi- ciency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. Arch Gynecol Obstet 2016; 293 (4): 907–14.*
5. *Pagliardini L et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. Nutrients 2015; 7 (12): 9972–84.*
6. *Dicken CL et al. Peripubertal vitamin D(3) deficiency delays puberty and disrupts the estrous cycle in adult female mice. Biol Reprod 2012; 87 (2): 51.*
7. *Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its impli- cation in reproduction: a systematic review. Fertil Steril 2014; 102 (2): 460–8.*
8. *Merhi Z et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin En- docrinol Metab 2014; 99 (6): E1137–45; doi: 10.1210/jc.2013-4161*
9. *Fox C et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? Fertil Steril 2016; Fertil Steril: S0015–0282(16)0013.*
10. *Rudick BJ. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF out- comes et al. Fertil Steril 2014; 101 (2).*
11. *Sebiha Ozkan et al. Replete vitamin D stores predict reproductive suc- cess following IVF. Fertil Steril 2010; 94 (4): 1314–9; doi:10.1016*
12. *Nikolaos P Polyzos et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. Hum Reprod 2014; 29 (9): 2032–40.*
13. *Laya Farzadi et al. Correlation between follicular fluid 25-OH vitamin D and assisted reproductive outcomes. Iran J Reprod Med 2015; 13(6): 361–6.*
14. *Lerchbaum E et al. Vitamin D and female fertility. Cur Opin Obstet Gy- necol 2014; 26 (3): 145–50.*
15. *Abdullah UH et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; p. 1–16.*
16. *Vanni et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current oncepts. Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 47.*
17. *Patra SK et al. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycys- tic ovarian syndrome. Diabetes Metab Syndr 2012; 6 (3): 146–9.*
18. *Guducu N et al. 25-Hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsu- linemia in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2014; 30 (8): 557–60.*
19. *Ngo DT et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: Impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. Nitric Oxide 2011; 25 (3): 326–30.*
20. *Jia XZ et al. Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: A meta-analysis. J Obstet Gy- naecol Res 2015; 41 (11): 1791–802.*
21. *He C et al. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2015; 7 (6): 4555–77.*
22. *Irani M et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. J Clin En- docrinol Metab 2014; 99 (5): E886–90.*
23. *Irani M et al. Vitamin D Supplementation Decreases TGF-beta1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100 (11): 4307–14.*
24. *Garbedian K et al. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. CMAJ Open 2013; doi:10.9778/cmajo.20120032*
25. *Panagiotis Anagnostis et al. Vitamin D in human reproduction: a nar- rative review. Int J Clin Pract 2013; 67 (3): 225–35; doi: 10.1111/ijcp.12031*
26. *Paffoni A et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab 2014 Nov 99 (11): E2372-6. doi: 10.1210/jc.2014-1802.*
27. *Rudick BJ et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. Fertil Steril 2014; 101 (2): 447–52.*
28. *Ozkan S et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertil Steril 2010; 94 (4): 1314–9.*
29. *Lv SS et al. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2016; 293 (6): 1339–45; doi: 10.1007/s00404-016-4058-1*
30. *Holick MF. Evaluation, treatment and Prevention of Vitamin D defi- ciency: an Endocrine society clinical practice guideline. J Clin Metab 2011; 9: 1911–30.*

**Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВО МФТИ

**Джиджихия Лела Константиновна** – канд. мед. наук, врач ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Гоголева Ирина Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

GYNECOLOGY 2016 | Vol. 18 | No. 3 39