

Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Сыркашева[✉], С.В. Киндышева, В.Е. Франкевич, А.Е. Донников, Н.В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать исходы циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с разным уровнем витамина D. **Материалы и методы.** В исследование включены 100 пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ. Уровень витамина D определяли методом масс-спектрометрии. Всем пациенткам проводили анализ аллельных вариантов гена VDR (FOKI-rs2228570, BsmI-rs1544410, TaqI-rs731236).

Результаты. Среди изученных пациенток 50% (n=50) имели достаточный уровень витамина D (группа 3), 36% (n=36) имели недостаточный уровень витамина D (группа 2), 14% (n=14) имели дефицит витамина D (группа 1). Уровень витамина D не связан с клинико-анамнестическими особенностями пациенток и с параметрами эмбриологического этапа цикла ВРТ. Частота наступления клинической беременности была минимальной в группе пациенток с дефицитом витамина D, однако различия не были значимыми. При этом наблюдали тенденцию к повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группах пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D: 66,7% в группе 1, 26,3% в группе 2 и 13,6% в группе 3. В результате частота живорождения погранично значимо выше в группах пациенток с нормальным уровнем витамина D и с недостаточностью по сравнению с группой дефицита витамина D: 46,0 и 38,9% по сравнению с 7,1%; $p=0,0821$. При проведении многофакторного анализа на частоту наступления беременности влияли дефицит витамина D и генетические особенности гена VDR: наличие аллеля G (FOKI-rs2228570).

Заключение. Дефицит витамина D снижает эффективность циклов ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, качество ооцитов, качество эмбрионов, витамин D

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Франкевич В.Е., Донников А.Е., Долгушина Н.В. Ассоциация уровня витамина D и полиморфизма гена VDR с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2022;24(1):30–34. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201245

ORIGINAL ARTICLE

Association between vitamin D, VDR polymorphism and IVF outcomes

Anastasiia G. Syrkasheva[✉], Svetlana V. Kindysheva, Vladimir E. Frankevich, Andrey E. Donnikov, Nataliia V. Dolgushina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the outcomes of assisted reproductive technology (ART) cycles in patients with different levels of vitamin D.

Materials and methods. The study included 100 infertile patients who applied for ART. Vitamin D levels were determined by mass spectrometry. The VDR polymorphism was evaluated using real-time PCR.

Results. 50% of patients (n=50) had a sufficient level of vitamin D (group 3), 36% of patients (n=36) had an insufficient level of vitamin D (group 2), 14% of patients (n=14) had a deficiency of vitamin D (group 1). The level of vitamin D was not associated neither with baseline patients characteristics nor with embryological stage of the cycle. The clinical pregnancy rate was lower in the group 1 (vitamin D deficiency), but the difference was not significant. There was a trend to an increase of miscarriage rate in the groups of patients with vitamin D insufficiency and deficiency: 66.7% in group 1, 26.3% in group 2, and 13.6% in group 3. The live birth rate was higher in the groups of patients with normal and insufficient levels of vitamin D compared with the group of vitamin D deficiency: 46.0 and 38.9% compared to 7.1%, $p=0.0821$. In multivariate analysis clinical pregnancy rate was influenced by vitamin D deficiency and the genetic characteristics of the VDR gene: the presence of the G allele (FOKI-rs2228570).

Conclusion. The vitamin D deficiency impairs the effectiveness of ART cycles.

Keywords: assisted reproductive technology, in vitro fertilization, pregnancy, oocyte quality, embryo quality, vitamin D

For citation: Syrkasheva AG, Kindysheva SV, Frankevich VE, Donnikov AE, Dolgushina NV. Association between vitamin D, VDR polymorphism and IVF outcomes. Gynecology. 2022;24(1):30–34. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201245

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сыркашева Анастасия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Киндышева Светлана Викторовна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, зав. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

[✉]Anastasiia G. Syrkasheva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Svetlana V. Kindysheva – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Введение

Основной ролью витамина D является регуляция метаболизма кальция и фосфора. Витамин D влияет на всасывание кальция в двенадцатиперстной кишке и реабсорбцию кальция в почках, а также поддерживает минерализацию костей путем регуляции дифференцировки хондроцитов и остеобластов [1].

По данным эпидемиологических исследований, около 1 млрд человек во всем мире имеют недостаточный уровень витамина D [1]. В последние годы возрастает интерес к нескелетным эффектам витамина D. Показана связь витамина D с патогенезом неврологических, аутоиммунных и эндокринных заболеваний [2–4].

Роль витамина D в развитии нарушений репродуктивной системы также является предметом интереса. Рецепторы витамина D определяются в различных репродуктивных тканях: яичнике, эндометрии, плаценте. Однако вопрос о влиянии витамина D на фертильность человека остается дискуссионным. Ряд исследований демонстрирует связь между достаточным уровнем витамина D, качеством эмбрионов и эффективностью циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5, 6], в других исследованиях аналогичную связь не наблюдали [7, 8].

Подобные различия в результатах исследований можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, метаболизм витамина D зависит от генетических (особенности тканевых рецепторов к витамину D и ферментных систем, отвечающих за его биотрансформацию) и этнических особенностей пациенток [9, 10]. Во-вторых, в национальных исследованиях используются различные классификации достаточного и дефицитного уровней витамина D. В-третьих, для определения витамина D в крови могут быть использованы различные методики, при этом существует значительная вариабельность как между методами, так и между лабораториями, использующими одинаковые методы.

Цель исследования – проанализировать исходы циклов ВРТ у пациенток с разным уровнем витамина D.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 100 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патоспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщины от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщин от 19 до 29 кг/м² включительно. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин (ХГ) человека в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу.

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов с помощью метода световой микроскопии, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам.

Через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация β -ХГ в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность. Через 40 нед после переноса эмбриона проводили телефонный опрос пациенток для анализа исхода беременности – частоты родов.

Забор венозной крови для определения витамина D и молекулярно-генетических исследований осуществляли в день трансвагинальной пункции, после чего образцы подвергали криоконсервации при t -80°C.

Для разделения пациенток на группы в зависимости от уровня витамина D в данном исследовании использованы нормативы Российской ассоциации эндокринологов [11]:

- группа 1 – дефицит витамина D (<20 нг/мл);
- группа 2 – недостаточность витамина D (≥ 20 и <30 нг/мл);
- группа 3 – адекватный уровень витамина D (≥ 30 нг/мл).

Определение уровня витамина D проводили методом масс-спектрометрии, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток.

Всем пациенткам проводили анализ аллельных вариантов гена VDR (FOKI-rs2228570, BsmI-rs1544410, TaqI-rs731236).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 12 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), данные с ненормальным распределением – как медианы (интерквартильный размах). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, теста Краскела–Уоллиса для сравнения медиан. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 100 пациенток, из них 50% (n=50) имели достаточный уровень витамина D (группа 3), 36% (n=36) имели недостаточный уровень витамина D (группа 2), 14% (n=14) имели дефицит витамина D (группа 1); рис. 1. При оценке связи между уровнем витамина D и генетическими особенностями рецептора отмечена связь

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир., рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Andrey E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Natalia V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Рис. 1. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у изученных пациенток.

Fig. 1. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in studied patients.

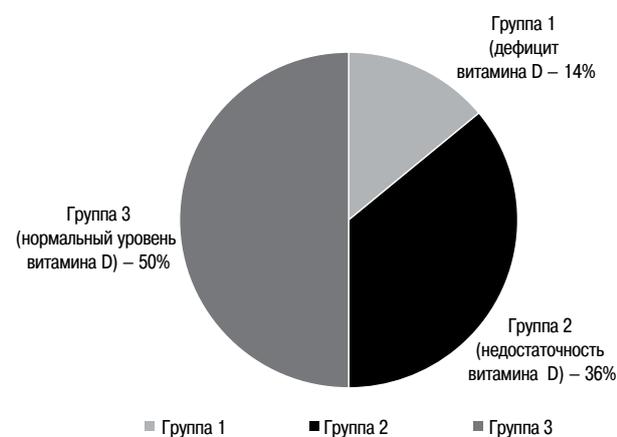


Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациенток с разным уровнем витамина D

Table 1. Baseline characteristics of patients with different vitamin D level

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, Краскелла-Уоллиса или χ^2 -тест
Возраст, лет*	32 (28–34)	31 (28–34)	30,5 (29–34)	0,9711
ИМТ, кг/м ² *	22,1 (21,3–25,1)	21,4 (20,0–23,5)	21,8 (20,0–23,1)	0,3272
Число беременностей в анамнезе*	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	0,1107
Первичное бесплодие**, n (%)	8 (57,1)	24 (66,7)	24 (48,0)	0,2271
Длительность бесплодия, лет*	2,5 (1–3)	4 (2,5–6,5)	4 (2–6)	0,1434
АМГ, нг/мл*	3,0 (1,4–8,0)	4,96 (1,8–6,3)	3,8 (1,9–6,0)	0,7191
Наличие аллеля А (FOKI-rs2228570)**, n (%)	10 (71,4)	22 (61,1)	34 (68,0)	0,7201
Наличие аллеля В (FOKI-rs2228570)**, n (%)	11 (78,6)	27 (75,0)	42 (84,0)	0,5831
Наличие аллеля А (BsmI-rs1544410)**, n (%)	5 (35,7)	21 (58,3)	33 (66,0)	0,1251
Наличие аллеля В (BsmI-rs1544410)**, n (%)	14 (100)	33 (91,7)	45 (90,0)	0,4741
Наличие аллеля Т (TaqI-rs731236)**, n (%)	14 (100)	33 (91,7)	45 (90,0)	0,4741
Наличие аллеля С (TaqI-rs731236)**, n (%)	5 (35,7)	20 (55,6)	33 (66,0)	0,1191

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), **данные представлены как абсолютные значения, %; здесь и в табл. 4: АМГ – антимюллеров гормон.

между наличием аллеля С в гене VDR (rs731236), которая была погранично значимой. Пациентки с наличием аллеля С (n=58) вышеуказанного гена имели медианный уровень витамина D 30,8 нг/мл, пациентки с отсутствием аллеля С (n=42) имели медианный уровень витамина D 28,7 нг/мл (p=0,0987).

При сравнении клинико-anamnestических характеристик в группах сравнения не отмечено статистически значимых различий между группами, основные данные представлены в табл. 1. Также не выявлено статистически значимых различий по частоте различных аллельных вариантов гена VDR.

Также проанализированы основные эмбриологические параметры в группах сравнения, значимых различий не вы-

Таблица 2. Эмбриологический этап у пациенток с разным уровнем витамина D

Table 2. Embryological stage of patients with different vitamin D levels

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, Краскелла-Уоллиса
Число ооцитов	7 (4–13)	10 (5–13)	9 (6–13)	0,6244
Доля зрелых ооцитов, %	100 (77–100)	83 (66–100)	80 (67–100)	0,3883
Частота фертилизации, %	100 (88–100)	100 (90–100)	100 (83–100)	0,7675
Число бластоцист	3 (1–3)	3 (1–4)	3 (1–5)	0,8617
Частота бластуляции, %	46 (33–60)	43 (23–50)	50 (17–71)	0,4355

Примечание. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3. Результаты циклов ВРТ в зависимости от уровня витамина D

Table 3. IVF outcomes in patients with different vitamin D level

	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=50)	p, χ^2 -тест
Клиническая беременность, n (%)	3 (21,4)	19 (52,7)	22 (44,0)	0,1344
ОШ (95% ДИ)	0,35 (0,06; 1,56)	1,42 (0,55; 3,67)	1,0	–
Прерывание беременности в I триместре, n (%)	2 (66,7)	5 (26,3)	3 (13,6)	0,1070
ОШ (95% ДИ)	12,67 (0,44; 784,7)	2,26 (0,36; 16,72)	1,0	–
Живорождение, n (%)	1 (7,1)	14 (38,9)	18 (36,0)	0,0821
ОШ (95% ДИ)	0,14 (0–1,01)	1,13 (0,42; 2,99)	1,0	–

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения, %.

явлено. Число ооцитов, доля зрелых ооцитов (отношение числа зрелых ооцитов к общему числу ооцитов), частота фертилизации, число бластоцист и частота бластуляции (отношение числа бластоцист к числу зигот) не различались в группах (табл. 2).

Далее оценили клинические результаты циклов ВРТ. Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) была минимальной в группе пациенток с дефицитом витамина D, однако различия не были значимыми. При этом наблюдали тенденцию к повышению частоты ранних репродуктивных потерь в группах пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D: 66,7% в группе 1, 26,3% в группе 2 и 13,6% в группе 3. В результате частота живорождения погранично значимо выше в группах пациенток с нормальным уровнем витамина D и с недостаточностью по сравнению с группой дефицита витамина D: 46,0 и 38,9% по сравнению с 7,1%; p=0,0821 (табл. 3).

Далее проведено сравнение подгрупп женщин с различными результатами ВРТ: беременность наступила (группа А, n=44), беременность не наступила (группа В, n=56). Единственным статистически значимым отличием явилось число зрелых ооцитов и эмбрионов, которое было выше в группе А. В группе В чаще встречались пациентки с дефицитом витамина D и пациентки с наличием аллеля G (FOKI-rs2228570), различия погранично значимы (табл. 4).

Проведен многофакторный анализ влияния выявленных показателей на частоту клинической беременности, для этого отобраны следующие факторы: наличие дефицита витамина D, наличие аллеля G (FOKI-rs2228570), число полученных эмбрионов. Число полученных зрелых ооцитов не включено в модель, так как число ооцитов находилось в значимой корреляционной связи с числом эмбрионов.

Таблица 4. Сравнение групп пациенток с разными результатами ВРТ**Table 4. The comparison of patients with different IVF outcomes**

	Группа А (n=44) беремен- ность+	Группа Б (n=56) беременность-	p, χ^2 -тест или Манна-Уитни
Возраст, лет*	30 (28–33)	31,5 (28–35)	0,2391
ИМТ, кг/м ² *	21,3 (20,0–23,3)	21,9 (20,5–23,6)	0,5050
АМГ, нг/мл*	5,1 (2,6–6,1)	3,0 (1,4–6,7)	0,2547
Витамин D, нг/мл*	29,9 (25,2–35,9)	29,9 (22,0–38,4)	0,7652
Число зрелых ооцитов*	8 (5–12)	6 (4–9)	0,0279
Число blastocист*	3 (2–5)	2 (1–3)	0,0078
Наличие аллеля G (FOKI-rs2228570)**	32 (72,7)	48 (85,7)	0,0871
Наличие дефицита витамина D**	3 (6,8)	11 (19,6)	0,0681

*Данные представлены как медиана (интерквартильный размах), **данные представлены как абсолютные значения, %.

Таблица 5. Результаты логистической регрессии**Table 5. The logistic regression main results**

	Коэффициент	Стандартная ошибка	Значимость
Дефицит витамина D	1,230	0,704	0,0800
Наличие аллеля G (FOKI-rs2228570)	0,887	0,529	0,0941
Число blastocист	0,121	0,078	0,1201
Константа	-1,886	–	–

В представленной модели наибольшее влияние на вероятность наступления клинической беременности имел дефицит витамина D (табл. 5).

Обсуждение

Роль витамина D в развитии нарушений репродуктивной системы человека является предметом научных исследований в течение нескольких десятилетий. Увеличивается количество работ, изучающих влияние витамина D на циклы ВРТ. При этом результаты различных исследований с похожим дизайном зачастую демонстрируют противоположные результаты. Например, в исследовании N. Walz и соавт. уровень витамина D значимо влиял на частоту дробления эмбрионов, но не влиял на ЧНБ [12]. M. Banker и соавт. изучали влияние витамина D у доноров и реципиентов ооцитов на результаты ВРТ и не получили каких-либо различий [7]. Большинство исследований демонстрирует положительное влияние витамина D на ЧНБ в циклах ВРТ, однако ни в отдельных исследованиях, ни в метаанализе не получено статистически значимых различий [13].

Следует учитывать, что на результаты подобных исследований могут оказывать влияние различные факторы. Во-первых, используются различные методики для определения витамина D, и даже при использовании одной и той же методики лаборатории могут демонстрировать вариабельные значения. Во-вторых, этнические особенности пациенток могут влиять на распространенность недостаточности и дефицита витамина D в популяции. В-третьих, в разных странах используют разные определения нормального уровня витамина D.

В нашем исследовании 50% пациенток имели достаточный уровень витамина D, у 14 и 36% пациенток наблюдали дефицит и недостаточность витамина D, что в целом соотносится с результатами аналогичных исследований в дру-

гих странах [14, 15]. Уровень витамина D не имел связи с клинико-anamnestическими характеристиками, что, вероятно, обусловлено критериями включения: все пациентки имели нормальный ИМТ и не имели серьезных хронических заболеваний. Единственным генетическим фактором, влияющим на уровень витамина D, было наличие аллеля С в гене VDR (rs731236), однако различия не были статистически значимы.

Пациентки с разным уровнем витамина D имели сравнимые результаты эмбриологического этапа ВРТ, что в целом соотносится с данными исследований, проведенных в других странах [13]. При этом в исследовании австралийских авторов уровень витамина D значимо влиял на частоту дробления эмбрионов, что авторы объясняют повышением качества ооцитов [12].

При оценке клинических результатов циклов ВРТ ЧНБ была ниже в подгруппе пациенток с дефицитом витамина D (21,4%) по сравнению с подгруппами с недостаточностью (52,7%) и нормальным уровнем (44,0%) витамина D. Частота ранних репродуктивных потерь была выше в подгруппе дефицита витамина D (66,7%) по сравнению с подгруппой недостаточного уровня (26,3%) и нормального уровня витамина D (13,6%). Таким образом, наблюдалась тенденция к снижению ЧНБ и повышению частоты ранних репродуктивных потерь при наличии дефицита и недостаточного уровня витамина D, однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, связано с небольшим объемом групп.

Полученные данные соотносятся с данными литературы: по результатам метаанализа M. Cozzolino и соавт. [13], суммировавшего результаты 14 исследований, отношение шансов (ОШ) наступления беременности при наличии недостаточного уровня витамина D по сравнению с нормальным его уровнем составляет 0,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–1,08. В 2019 г. в Италии начато многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, посвященное оценке влияния витамина D и терапии препаратами витамина D на результаты циклов ВРТ [16]. Возможно, результаты данного исследования изменят существующие представления о данной проблеме.

На финальном этапе исследования проведено сравнение подгрупп пациенток с разными результатами циклов ВРТ с целью идентификации конфаундеров. В однофакторном анализе на ЧНБ влияли число полученных ооцитов и эмбрионов, наличие или отсутствие дефицита витамина D, а также один из вариантов гена VDR – наличие аллеля G (FOKI-rs2228570). При проведении многофакторного анализа наибольшее влияние на ЧНБ имели дефицит витамина D и полиморфизм гена VDR.

Роль генетических особенностей гена VDR обсуждается в патогенезе различных заболеваний [17, 18]. Значение генетических особенностей гена VDR в репродуктивной системе человека остается неясным. Полиморфизм гена VDR может влиять на потребление витамина D разными тканями, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Учитывая тот факт, что в рутинной практике исследование генетических особенностей VDR не проводится, наибольшее значение имеют полученные данные о негативном влиянии дефицита витамина D на ЧНБ в циклах ВРТ.

Заключение

В рамках данного исследования провели оценку эмбриологических параметров и клинических результатов циклов ВРТ в зависимости от уровня витамина D у пациентов. Отмечено снижение частоты наступления клинической беременности и повышение частоты репродуктивных потерь в подгруппе

пациенток с дефицитом витамина D. По результатам многофакторного анализа, на частоту наступления клинической беременности негативно влияли 2 фактора: дефицит витамина D и наличие полиморфизма гена VDR (наличие аллеля G FOKI-rs2228570). Наибольшее значение для клинической практики имеют данные о снижении ЧНБ в циклах ВРТ у пациенток с дефицитом витамина D. Полученные результаты обуславливают необходимость коррекции уровня витамина D для пациенток, планирующих лечение бесплодия методами ВРТ.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
- McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens.* 2017;35(4):822-9.
- Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2459-77. DOI:10.1007/s10072-019-04021-z
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-43.
- Zhao J, Liu S, Wang Y, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med.* 2019;110(3):199-208.
- Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and aspects of female fertility. *Hormones (Athens).* 2017;16(1):5-21. DOI:10.14310/horm.2002.1715
- Banker M, Sorathiya D, Shah S. Vitamin D Deficiency Does Not Influence Reproductive Outcomes of IVF-ICSI: A Study of Oocyte Donors and Recipients. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(2):79-85.
- Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, et al. Role of vitamin E and D(3) supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:23-30.
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med.* 2021;289(1):97-115. DOI:10.1111/joim.13149
- Owens DJ, Allison R, Close GL. Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med.* 2018;48(Suppl. 1):3-16.
- Дедов И., Мельниченко Г., Рожинская Л., и др. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика». Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. М. 2014; с. 1-77 [Dedov I, Mel'nichenko G, Rozhinskaia L, et al. Klinicheskie rekomendatsii "Defitsit vitamina D: diagnostika, lechenie i profilaktika". Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov, FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" Minzdrava Rossii. Moscow. 2014; p. 1-77 (in Russian)].
- Walz NL, Hinchliffe PM, Soares MJ, et al. Serum Vitamin D status is associated with increased blastocyst development rate in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(6):1101-11.
- Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, et al. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;114(5):1014-25.
- Neville G, Martyn F, Kilbane M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(2):172-6. DOI:10.1016/j.ijgo.2016.04.018
- Paffoni A, Ferrari S, Mangiarini A, et al. Concordance of vitamin D peripheral levels in infertile couples' partners. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):649-52.
- Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):395.
- Boroňová I, Bernasovská J, Mačeková S, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok I, Cdx-2) and bone mineral density in Slovak postmenopausal women. *Anthropol Anz.* 2020;77(3):195-203.
- Biswas S, Kanwal B, Jeet C, Seminar RS. Fok-I, Bsm-I, and Taq-I Variants of Vitamin D Receptor Polymorphism in the Development of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(8):e3228.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU