

Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия

О.А.Громова¹, 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 эндометрия и яичников, поддерживает высокую чувствительность этих тканей к половым гормонам. Результаты фундаментальных и клинических исследований демонстрируют эффективность использования витамина D при его дефиците для нормализации репродуктивной функции у женщин.

Ключевые слова: бесплодие, витамин D, лечение.

✉ unesco.gromova@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.Gromova¹, 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 nutraceutical support for female reproductive health. Vitamin D is involved in the regulation of ovulation, endometrial proliferation and ovarian functions as well as supports high sensitivity of these tissues to hormonal influences. The data shows the importance role of vitamin D for women reproductive health.

Key words: infertility, vitamin D, treatment.

✉ unesco.gromova@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

В последние годы отмечается тенденция к увеличению процента бесплодных пар. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), процент женщин, страдающих 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 сожалению, зачастую упускаются простые факторы, такие как питание и обеспеченность микронутриентами. Между тем дефицит микронутриентов и, в частности, витамина D резко снижает эффективность лечения бесплодия. Это связано 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, фаллопиевых трубах, также как и в децидуальной оболочке и плаценте. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным исследований, включен в патофизиологию некоторых заболеваний у женщин репродуктивного возраста, которые подвергаются процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2].

Витамин D является жирорастворимым витамином, который принадлежит к семейству стероидных гормонов. Биологические эффекты витамина D осуществляются через одноименный рецептор (ген VDR) – фактор транскрипции, активируемый 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриолом). Геномные эффекты витамина D и оказывают 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 делеции гена VDR отмечают значительная гонадная недостаточность, снижение количества сперматозоидов и их подвижности, а также гистологические аномалии яичников и матки. Биологическая активность витамина D весьма важна



для женской репродуктивной системы, так как поддерживает наступление беременности. Витамин D влияет на стероидогенез эстрадиола и прогестерона [4], синтез антимюллерова гормона (АМГ), снижает гиперандрогению и гиперпролиферацию эндометрия [5] (рис. 2).

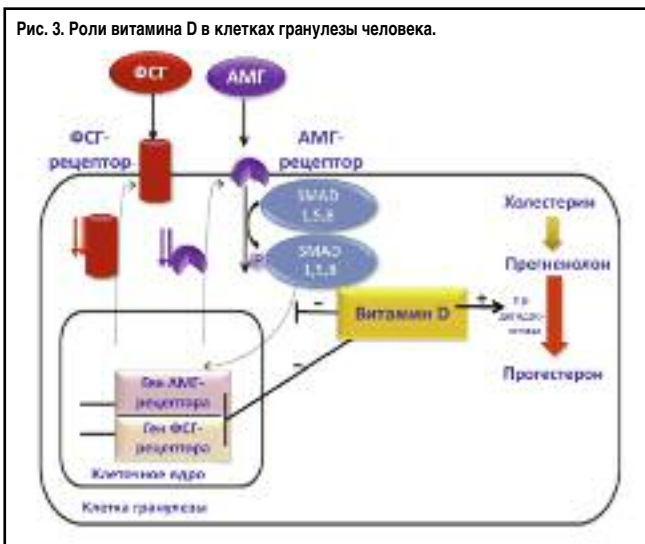
В настоящее время существуют убедительные данные о связи метаболизма витамина D и развития некоторых гинекологических заболеваний.

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

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



Рис. 3. Роли витамина D в клетках гранулы человека.



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

Таким образом, все чаще врачи, занимающиеся проблемой бесплодия, стали задумываться о важности использования витамина D в комплексной терапии женского бесплодия.

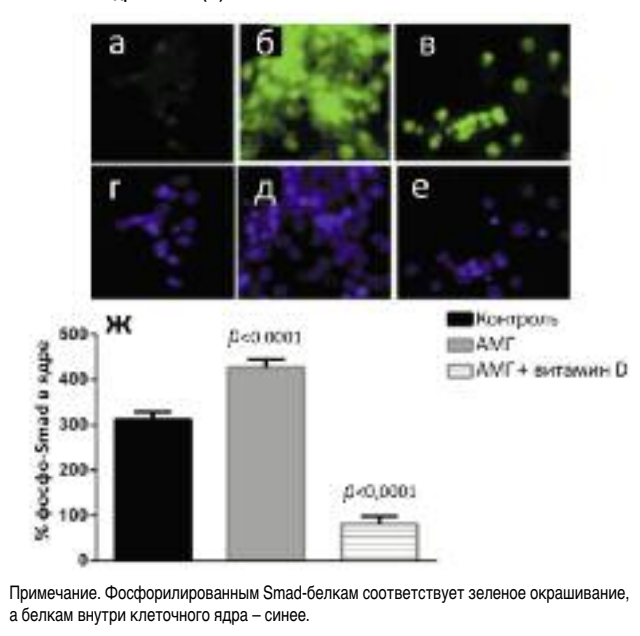
В настоящей статье последовательно рассматриваются роли витамина D в поддержке эндометрия, менструального цикла (МЦ) и функционирования яичников. Рассмотрены взаимосвязи витамина D и с эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и риском развития поликистоза яичников и эндометриоза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

Менструальный цикл

Дефицит витамина D начиная с 5–7-летнего возраста задерживает перипубертатное и вызывает отклонения в пубертатном развитии. В более позднем возрасте дефицит витамина D нарушает функционирование гипоталамо-гипофизарной системы, регуляцию выработки гормонов яичниками. Как следствие – дефицит витамина D способствует развитию нарушений МЦ.

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

Рис. 4. Влияние витамина D₃ на фосфорилирование сигнальных белков Smad 1/5/8 и их перенос в ядро под воздействием АМГ: иммунофлуоресценция (а, б, в) и фазовый контраст (г, д, е) клеток гранулы культивировали в контроле (а), только 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.

ции органов репродукции у женского потомства. У животных, выращенных на витамин D-дефицитной диете, наблюдалось замедление развития фолликулов и абnormally длинные МЦ. Эти нарушения устранялись дотацией витамина D [8].

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

Функции яичников

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

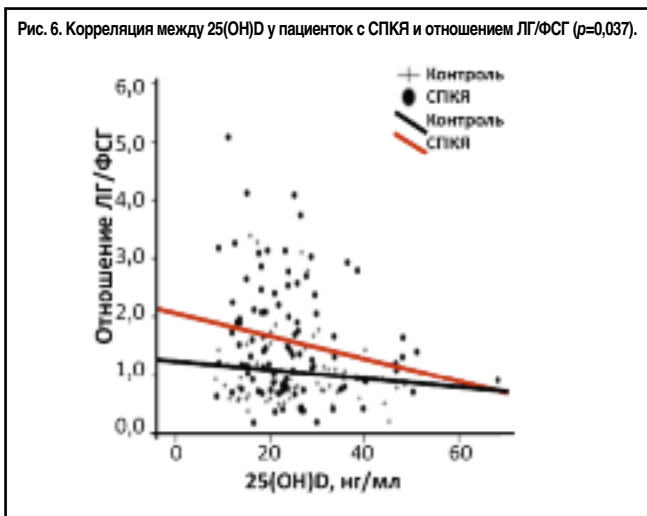
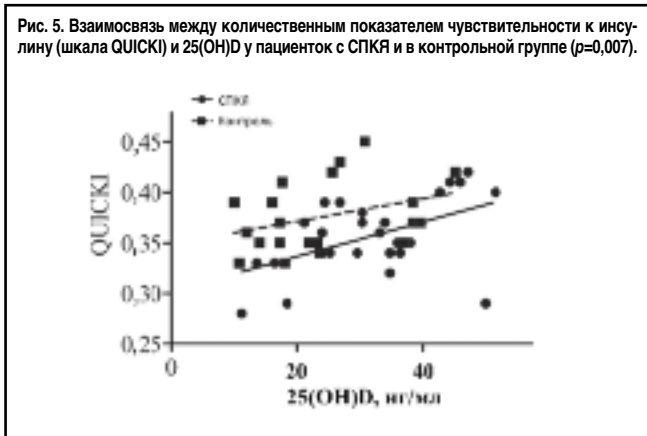
В клетках гранулы (зернистых клетках яичников) витамин D регулирует:

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

Витамин D изменяет экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе в клетках гранулы и развитии фолликулов. Уровни 25(OH)D в фолликулярной жидкости коррелируют 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 витамина D вызывает снижение экспрессии АМГ-рецептора, увеличение экспрессии 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD; p<0,05) – фермента биосинтеза прогестерона [10].

Витамин D снижает экспрессию ФСГ-рецептора (FSHR) и АМГ-рецептора II (AMHR-II); уменьшает уровни фосфорилирования внутриклеточных сигнальных белков Smad 1/5/8 и их транслокацию в ядро клетки. Витамин D индуцирует экспрессию 3β-HSD, что увеличивает выработку и высвобождение прогестерона. Кроме того, витамин D увеличивает экспрессию ферментов 17-гидроксистероиддегидрогеназы (активирующей эстрогены) и ароматазы (эстрогенсинтазы, катализирующей биосинтез эстрогенов из андрогенов), таким образом способствует снижению гиперандрогении.

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



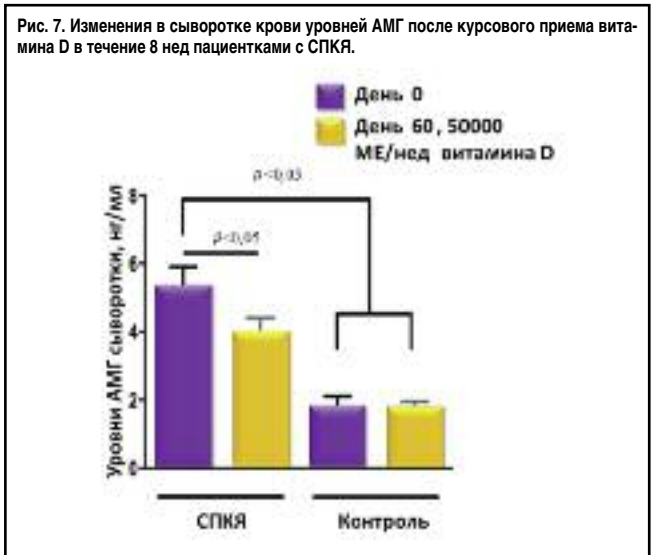
внутри клетки посредством сигнальных белков Smad 1/5/8. В эксперименте АМГ достоверно увеличивает уровни фосфорилирования Smad 1/5/8 и локализацию этих белков в ядре клеток гранулы ($p<0,0001$). При обработке клеток гранулы витамином D₃ (50 нМ) в присутствии АМГ (50 нг/мл) накопление фосфорилированного белка Smad 1/5/8 в ядре было значительно снижено ($p=0,0001$; рис. 4) [10]. Таким образом, при дотации витамина D негативное воздействие АМГ, тормозящее развитие фолликула, в значительной степени удается преодолеть.

Значимость витамина D в поддержке эндометрия

Нарушение функционирования эндометрия является одной из причин женского бесплодия. Эндометрий – очень динамично обновляющаяся ткань, которая играет решающую роль в создании условий успешного зачатия и имплантации. В ответ на изменения уровней стероидных гормонов эстрадиола и прогестерона эндометрий претерпевает структурные трансформации во время МЦ, имеющие принципиальное значение для принятия эмбриона. Состояние эндометрия зависит от многих факторов, в том числе от уровней 25(OH)D в крови [11].

Витамин D является регулятором эндометриальной экспрессии NOXA-10 – гена, критичного для процесса имплантации, участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, с помощью различных молекулярных и цитокиновых механизмов улучшая имплантацию эмбриона [12–16].

Доказано, что дефицит 25(OH)D затрудняет достижение оптимальной толщины эндометрия, необходимой для имплантации эмбриона. В исследованиях у пациенток, прибегаящих к процедуре ЭКО, средние значения уровней 25(OH)D прямо коррелировали с количеством оплодотворенных ооцитов и толщиной эндометрия, а также были достоверно выше у забеременевших участниц. Установлена достоверная ассоциация уровней 25(OH)D с толщиной эн-



дометрия и достижением клинически подтвержденной беременности [17]. Таким образом, для успешного проведения процедуры ЭКО подготовка пациенток должна включать 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 встречаемое (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), метаболическим синдромом и дефицитом витамина D. Терапевтический эффект витамина D состоит в улучшении ИР, уровня андрогенов, овариального фолликулогенеза и МЦ [18]. Существует мнение, что витамин D может влиять на продукцию АМГ и чувствительность ФСГ у этой группы пациенток [2].

СПКЯ существенно повышает риск ановуляторного бесплодия и невынашивания, коморбиден с ИР и ожирением. Одной из существенных причин возникновения ИР и СПКЯ является богатая простыми углеводами диета, не содержащая в то же время достаточного количества витаминов 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 ($t=-0,271$; $p=0,042$). 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 показатели состояния пациенток с СПКЯ. Уровни 25-гидроксивитамина D и индекс чувствительности к инсулину были достоверно ниже в объединенной группе пациенток с СПКЯ, чем в объединенной контрольной группе. Установлены 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 ($p=0,005$). Индекс НОМА-IR, помогающий оценить степень ИР, был достоверно выше также в группе СПКЯ [22].

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

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

Фундаментальные молекулярно-физиологические механизмы действия витамина D при СПКЯ заключаются в том, что среди управляемых витамином D генов представлены важнейшие гены регуляции углеводного и жирового метаболизма. Например, витамин D регулирует экспрессию субстрата рецептора инсулина (IRS1). Рецептор инсулина – трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью. 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 – одного из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканью. Также витамин D активирует синтез белка PPAR- δ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип δ), способствующего переработке избыточного холестерина и активирующего процессы β -окисления жирных кислот [3].

Повышение в сыворотке крови провоспалительных конечных продуктов гликирования – один из факторов патогенеза СПКЯ. В группе пациенток с данным синдромом ($n=22$) витамин D снижал абnormally повышенные уровни АМГ сыворотки и, наоборот, повышал уровни противовоспалительного рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE). Прием 50 000 МЕ в неделю витамина D в течение 8 нед приводил к увеличению уровней sRAGE сыворотки ($p=0,03$) и снижению уровней АМГ сыворотки ($p<0,001$); рис. 7 [24]. Таким образом, при нормальных уровнях АМГ в контрольной группе без СПКЯ витамин D не оказывал воздействия на уровни АМГ. В то же время у пациенток с СПКЯ витамин D достоверно снижал повышенные уровни АМГ, хотя последние и не достигали значений, характерных для контрольной группы.

Клинические исследования показывают перспективность использования препаратов витамина D для терапии СПКЯ и повышения репродуктивного потенциала. В рандомизированном 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 ($43\pm 2,4$ нг/мл) по сравнению с группой плацебо – $n=23$ ($16\pm 0,9$ нг/мл; $p<0,01$). Дотации витамина D приводили к достоверному уменьшению интервала между менструациями (от 80 ± 9 до 60 ± 6 сут; $p=0,04$), балла по шкале Ферримана (от $9,8\pm 1,5$ до $8,1\pm 1,5$; $p<0,01$), уровней триглицеридов (от 138 ± 22 до 117 ± 20 мг/дл, $p=0,03$) и отношения концентраций трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ к растворимому эндоглину (от $6,7\pm 0,4$ до $5,9\pm 0,4$; $p=0,04$) [25].

Помимо этого, дефицит витамина D ассоциирован с рядом других заболеваний, таких как эндометриоз. Исследования 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 1 385 были с эндометриозом, а 69 171 пациентка составила группу контроля [2].

Витамин D также связан с развитием маточной лейомиомы, что доказано при помощи исследований, которые демонстрируют низкий уровень 25(OH)D у пациенток высокого 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 количеством беременностей и родов и высоким уровнем выкидышей у пациенток после ВРТ.

В проспективном исследовании по изучению связи сывороточной концентрации 25(OH)D приняли участие 173 женщины, включенные в программу ВРТ. Уровень 25(OH)D ≥ 75 нмоль/л был расценен как достаточный, а менее этих показателей – как недостаточный. Конечной точкой стала клиническая беременность. У женщин с достаточным уровнем витамина D количество беременностей было значительно выше (52,5% против 34,7%; $p<0,001$). Данное исследование демонстрирует, что женщины с высоким уровнем витамина D с большей вероятностью могут забеременеть в результате ЭКО [4].

Исследования связи уровня витамина D с 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 странах. Зимой снижались количество овуляций и рецептивность эндометрия по сравнению с многократным увеличением этих показателей летом [27].

Исследование, проведенное в группах женщин, принимавших участие в программах ВРТ, которые являлись как донорами яйцеклеток, так и реципиентками, продемонстрировало, что уровень 25(OH)D > 30 нг/мл был связан с более высоким количеством беременностей. Данное исследование стало интересно тем, что оно улучшало естественную фертильность как у бесплодных, так и фертильных женщин (доноров яйцеклеток). Особенно интересно, что в данном исследовании 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/м²), прибегающих к высокотехнологичным репродуктивным технологиям, установлено, что уровни 25(OH)D < 20 нг/мл наблюдались у 45% участниц. Клинически регистрируемая беременность 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 ($p=0,02$). 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 уровень 25(OH)D = 30 нг/мл является нижней границей диапазона нормы [3]. Эти данные переключаются с результатами другого исследования, в котором участвовали 368 женщин, прибегших к процедуре ЭКО. Клиническая беременность наступала достоверно реже у женщин с выраженным дефицитом 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; $p=0,03$) [14]. Другое исследование продемонстрировало, что недостаточность витамина D – 25(OH)D < 30 нг/мл – ассоциирована с более низкими показателями беременности у реципиенток ВРТ ($n=99$). Клинически регистрируемая беременность определялась по сонографическому пульсу на 7–8-й неделе. Частота беременности была существенно ниже среди участниц с недостаточностью витамина D (37%) по сравнению с остальными (78%). Процент родов составил 31% при недостаточности витамина D и 59% – при его достаточных уровнях [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 женщинами, которые не смогли забеременеть. Увеличение уровней 25(OH)D в 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 частотой

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 коррекцию 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 фундаментальное значение для профилактики и лечения женского бесплодия. Он является по сути стероидным гормоном, оказывающим существенное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Это обусловлено тем, что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, так же как и в децидуальной оболочке и плаценте. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным исследований, включен в патофизиологию некоторых заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Результаты доказательной медицины указывают на необходимость использования препаратов витамина D в лечении женского бесплодия. Витамин D необходим женщине на этапе планирования беременности. Компенсация дефицита витамина D повышает шансы наступления беременности с помощью ВРТ в 1,5–2 раза. Дотации витамина D перед проведением процедуры ЭКО способствуют увеличению числа оплодотворенных ооцитов и повышению зрелости эндометрия. Повышение уровней 25(OH)D в фолликулярной жидкости на каждый 1 нг/мл увеличивало вероятность беременности на 6%. Более высокие уровни 25(OH)D в крови у пациенток, забеременевших с помощью процедуры ЭКО, ассоциированы с более высокой частотой родов.

В целом современная стратегия лечения женщин с бесплодием должна включать диагностику дефицита витамина D путем определения концентраций 25(OH)D в сыворотке крови и коррекцию дефицита витамина D до достижения уровней 25(OH)D в 30 нг/мл и более.

Может быть предложен следующий режим использования витамина D у 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 сыворотке крови.

Отдельно хотелось бы остановиться на формах выпуска витамина D, доступных в Российской Федерации. На протяжении многих лет в нашей стране было принято назначать витамин D в водорастворимой и жирорастворимой формах 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 заслуживает витамин D, выпускаемый компанией «Орион Фарма», Ультра-Д.

Ультра-Д выпускается в форме жевательных таблеток, содержащих 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 reproduktsionom zdorov'e. Vsemirnaya organizatsiia zdoravookhraneniia, 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 Endocrinology*; doi: 10.3109/09513590.2015.1111329

3. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. М.: Торус Пресс, 2015. /Gromova OA, Torsbin IYu. Vitamin D – smena paradigmy. M.: Torus Press, 2015. [in Russian]
4. Lercbbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (5): 765–78.
5. Shabroki SZ et al. Role of vitamin D in female Reproduction. *Clin Chim Acta* 2016; 455: 33–8.
6. Dressler N et al. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293 (4): 907–14.
7. Pagliardini L et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients* 2015; 7 (12): 9972–84.
8. 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.
9. Irani M, Merbi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril* 2014; 102 (2): 460–8.
10. Merbi Z et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): E1137–45; doi: 10.1210/jc.2013-4161
11. Fox C et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 2016; *Fertil Steril*: S0015-0282(16)0013.
12. Rudick BJ. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes et al. *Fertil Steril* 2014; 101 (2).
13. Sebib Ozkan et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil Steril* 2010; 94 (4): 1314–9; doi:10.1016
14. 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.
15. 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.
16. Lercbbaum E et al. Vitamin D and female fertility. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (3): 145–50.
17. Abdullab 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.
18. Vanni et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current oncepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
19. Patra SK et al. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6 (3): 146–9.
20. Guducu N et al. 25-Hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (8): 557–60.
21. 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.
22. Jia XZ et al. Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (11): 1791–802.
23. He C et al. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015; 7 (6): 4555–77.
24. Irani M et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (5): E886–90.
25. 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.
26. 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
27. Panagiotis Anagnostis et al. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013; 67 (3): 225–35; doi: 10.1111/ijcp.12031
28. 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.
29. 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.
30. Ozkan S et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94 (4): 1314–9.
31. 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
32. Holick MF. Evaluation, treatment and Prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Metab* 2011; 9: 1911–30.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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