

## Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде

А.К. ЕРЕМКИНА, Н.Г. МОКРЫШЕВА, Е.А. ПИГАРОВА, С.С. МИРНАЯ

ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Высокая распространенность и негативные последствия дефицита витамина D, включая патологию костной ткани, а также множество социально значимых острых и хронических заболеваний, представляют проблему для широкого круга специалистов во всем мире. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по возникновению дефицита витамина D, что подтверждается результатами многих эпидемиологических исследований. Витамин D играет важную роль в обеспечении системы мать–плацента–плод, включая имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Анализ литературы свидетельствует о негативном влиянии низких уровней 25(OH)D на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Дефицит витамина D ассоциирован с такими состояниями, как плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении, повышенный риск аутоиммунных заболеваний и др. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и как следствие фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики недостаточности витамина D среди женщин разных этнических групп, дозы и оптимальные сроки начала терапии у беременных, длительность применения и влияние на гестацию, роды. Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей. Однако результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют однозначно судить об эффективных дозах и безопасности витамина D. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования в целях изучения терапевтического потенциала витамина D и создания четких рекомендаций по восполнению его дефицита у беременных и кормящих женщин.

*Ключевые слова:* 25(OH)D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D; дефицит/недостаточность витамина D, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, эпигенетика, фетальное программирование.

## Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes

A.K. EREMKINA, N.G. MOKRYSHEVA, E.A. PIGAROVA, S.S. MIRNAYA

National Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

A high prevalence of vitamin D deficiency and its negative consequences for health is identified as area of primary concern for scientists and clinicians worldwide. Vitamin D deficiency affects not only bone health but many socially significant acute and chronic diseases. Observational studies support that pregnant and lactating women, children and teenagers represent the high risk groups for developing vitamin D deficiency. Current evidence highlights a crucial role of vitamin D in providing the fetal life-support system and fetus development, including implantation, placental formation, intra- and postpartum periods. Hypovitaminosis D during pregnancy is associated with a higher incidence of placental insufficiency, spontaneous abortions and preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes, impaired fetal and childhood growth, increased risk of autoimmune diseases for offsprings. Potential mechanisms for the observed associations contain metabolic, immunomodulatory and antiinflammatory effects of vitamin D. Epigenetic modifications in vitamin D-associated genes and fetal programming are of particular interest. The concept of preventing vitamin D deficiency is actively discussed, including supplementation in different ethnic groups, required doses, time of initiation and therapy duration, influence on gestation and childbirth. An adequate supply of vitamin D during pregnancy improves the maternal and fetal outcomes, short and long term health of the offspring. Still current data on relationship between maternal vitamin D status and pregnancy outcomes remains controversial. The large observational and interventional randomized control trials are required to create evidence-based guidelines for the supplementation of vitamin D in pregnant and lactating women.

*Keywords:* 25(OH)D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D; vitamin D deficiency/insufficiency, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, placental insufficiency epigenetics, fetal programming.

ГСД – гестационный сахарный диабет  
ДИ – доверительный интервал  
ИЛ – интерлейкин  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФН-γ – интерферон-γ  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НБ – невынашивание беременности  
ОШ – отношение шансов  
ПТГ – паратгормон  
ПТГП – паратгормон-подобные пептиды  
СД1 – сахарный диабет 1-го типа  
СКО – среднеквадратичное отклонение

УФ – ультрафиолет  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α  
ВМС – количество минерализованной ткани в граммах  
DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия  
FGF23 – фактор роста фибробластов 23  
PlGF – плацентарный фактор роста  
Th – Т-хелперы  
T<sub>per</sub> – Т-регуляторные клетки  
VDBP – витамин-D-связывающий белок  
VEGF – фактор роста сосудов эндотелия

Витамин D относится к ключевым регуляторам фосфорно-кальциевого обмена, его достаточный уровень предотвращает развитие рахита у детей и остеомаляции

у взрослых. Однако функции витамина D не ограничиваются «классическими» костными эффектами, он влияет на множество других физиологических процессов в организ-

ме, включая регуляцию клеточного роста и пролиферации, синтез и секрецию инсулина, иммуномодулирующее действие и др. Недостаточность и дефицит витамина D существуют во всем мире, и в отдельных популяциях распространенность может достигать 100% [1]. Беременные и кормящие женщины, дети и подростки относятся к группам риска по развитию недостаточности витамина D. Низкие показатели 25(OH)D наблюдаются более чем у половины матерей и новорожденных практически повсеместно [2]. Современные наблюдательные исследования свидетельствуют об ассоциации дефицита витамина D со множеством неблагоприятных перинатальных, фетальных и неонатальных исходов: плацентарной недостаточностью, преэклампсией, гестационным сахарным диабетом (ГСД), синдромом задержки роста плода, низкой массой тела при рождении, повышенным риском аутоиммунных заболеваний. Кроме того, дефицит витамина D может приводить к негативным последствиям для здоровья детей в отсроченном постнатальном периоде [3]. Согласно современным представлениям, для предупреждения осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D во время беременности, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D в крови >30 нг/мл. Большая часть поливитаминных комплексов, широко используемых во всем мире, содержит намного меньше рекомендованной суточной дозы витамина D (в среднем 300–500 МЕ), что указывает на необходимость дополнительного приема препаратов витамина [1]. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы профилактики недостаточности витамина D среди женщин разных этнических групп, дозы и оптимальные сроки начала терапии у беременных, длительность применения и влияние на гестацию, роды, состояние плода и новорожденного.

## Биосинтез и метаболизм витамина D

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, однако вследствие широкого спектра физиологических эффектов и сходства со стероидными биологически активными веществами по структуре и путям рецепторного сигналинга он представляет собой скорее гормон. Витамин D содержится в определенных продуктах питания (жирные сорта рыбы, рыбий жир, яйца и др.), но его объем относительно остальных питательных веществ сравнительно небольшой [1]. В основном витамин D образуется путем фотохимического синтеза под действием ультрафиолета (УФ), который способствуют переходу 7-дегидрохолестерина в 9,10-секостерол – провитамин D<sub>3</sub> [4]. У растений синтез витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол) из провитамина D<sub>2</sub> (эргостерол) происходит схожим образом в результате воздействия УФ [5]. Человек способен усваивать витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, однако витамин D<sub>2</sub> характеризуется меньшей биологической активностью, а способностью к синтезированию в коже обладает только витамин D<sub>3</sub>. Витамин D<sub>3</sub> поступает в системный кровоток через систему мелких капилляров. В крови его большая часть связывается с витамин-D-свя-

зывающим белком (VDBP), остальное – с альбумином и липопротеидом – и транспортируется в печень. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) витамин D<sub>3</sub> путем гидроксирования превращается в первый активный метаболит – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D – кальцидиол) [6]. Следующим этапом при помощи VDBP 25(OH)D поступает в почки и взаимодействует с эндоцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев – мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25(OH)D из клубочкового фильтрата. 25(OH)D гидроксيليруется в почках посредством митохондриального фермента цитохрома P450 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) до биологически активного метаболита – кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) [4, 6]. В почках концентрация кальцитриола и активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы, находящейся под контролем паратгормона (ПТГ), жестко регулируется отрицательной обратной связью, которая замыкается ингибированием фермента высоким уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D и фактором роста фибробластов 23 (FGF23). Уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сыворотке крови также контролируется ферментом цитохрома P450 – 24-гидроксилазой (CYP24A1), который трансформирует кальцитриол в биологически неактивные и растворимые в воде метаболиты – 24,25-дигидроксивитамин D и кальцитроевую кислоту [7].

Биологическая активность кальцитриола опосредуется через ядерный рецептор витамина D (VDR), который в свою очередь образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR). Образование комплекса 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR/RXR обуславливает взаимодействие VDR с витамин D-регуляторными элементами промоторов целевых генов, регулируя, таким образом, транскрипцию и биосинтез соответствующих белков [8].

Обнаружено, что экспрессия VDR происходит в различных тканях, при этом белок CYP24A1 присутствует во всех клетках, содержащих VDR. Таким образом, экстраренальная продукция 1,25(OH)<sub>2</sub>D осуществляется в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клетках легких, молочной железы, толстого кишечника, плаценты и др. Очевидно, что продуцируемый вне почек 1,25(OH)<sub>2</sub>D не оказывает влияния на концентрацию витамина в сыворотке крови и, в меньшей степени, зависит от гомеостатических регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, таких как ПТГ и сывороточный кальций. Вероятно, ренальная продукция 1,25(OH)<sub>2</sub>D направлена на реализацию «классических» эффектов витамина D, в то время как экстраренальная – на осуществление других биологических функций, таких как регуляция роста и дифференцировки клеток, иммуномодулирующее действие, воспалительная реакция [9, 10].

## Физиологические изменения метаболизма витамина D во время беременности

Во время беременности метаболизм витамина D в организме матери претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения здорового развития плода. Корреляция между содержанием витамина D в организме матери и плода подчеркивает важность поддержания его адекватного уровня в период беременности. Наблюдательные

Сведения об авторах:

Мокрышева Наталья Георгиевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием патологии околощитовидных желез

Пизарова Екатерина Александровна – к.м.н., в.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Мирная Светлана Сергеевна – к.м.н., н.с. отд-ния патологии околощитовидных желез

Контактная информация:

Еремкина Анна Константиновна – к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии околощитовидных желез; тел.: +7(495)500-00-63; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

исследования по всему миру свидетельствуют о взаимосвязи между низким содержанием витамина D и неблагоприятным исходом беременности и развитием плода [11–13]. Во время беременности повышается реабсорбция кальция в кишечнике матери, данный процесс сохраняется на протяжении всей беременности и снижается после родоразрешения. По данным К.О. О'Вриен и соавт., абсорбция кальция во время беременности составляет  $15,30 \pm 5,53$  ммоль/сут, а через 3–4 нед после родов у нелактирующих женщин –  $8,09 \pm 5,18$  ммоль/сут. Увеличение абсорбции кальция связывают прежде всего с двукратным увеличением содержания кальцитриола и повышением экспрессии в кишечнике кальбидина – витамин D-зависимого кальций-связывающего протеина [14]. Концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке крови увеличивается начиная с ранних сроков беременности и достигает наивысшего уровня в III триместре, в 2 или 3 раза превышая значения аналогичных показателей у небеременных женщин [15]. Рост уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в период беременности может зависеть от доступности субстрата  $25(\text{OH})\text{D}$ , однако причины и внутренние механизмы данного процесса до конца не изучены. Регуляция метаболизма витамина D у беременной женщины в основном зависит от активности  $1\alpha$ -гидроксилазы почек, уровень которой также значительно увеличивается [16]. Эксперименты на нефрэктомизированных крысах продемонстрировали, что значимое повышение содержания  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке крови во время беременности зависит от состояния функции почек [17]. Результаты исследований беременных женщин также подтвердили более низкую концентрацию циркулирующего  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у пациенток с удаленной или отсутствующей почкой на гемодиализе [14]. В.В. Hollis и С.Л. Wagner предположили, что повышение активности  $1\alpha$ -гидроксилазы в почках связано не только с классическими регуляторами, такими как кальций, фосфор и ПТГ, но и, вероятно, происходит под воздействием других факторов [18]. Поскольку рост концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на ранней стадии беременности наблюдается до повышения уровня ПТГ, существует мнение, что он не является основным регулятором  $1\alpha$ -гидроксилазы в почках на данном этапе [19]. Повышение концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  частично может быть обусловлено кальцитонином, который стимулирует транскрипцию  $1\alpha$ -гидроксилазы в почках [20]. Важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и повышении активности  $1\alpha$ -гидроксилазы почек играют ПТГ-подобные пептиды (ПТГпП; parathyroid hormone-related protein – РТНрР), эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген, уровни которых значительно повышаются по достижении III триместра [19]. Эксперименты на животных показали, что плацента содержит фермент CYP27B1 и продуцирует  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Его синтез продемонстрирован на примере децидуальных, плацентарных и эмбриональных клеток [21]. Плацента содержит рецепторы VDR, поэтому в первую очередь представляет собой еще и цель для синтезированного в ней кальцитриола [22].

Увеличение концентрации ПТГпП в сыворотке крови достигает максимальных значений в III триместре, что подтверждается результатами кордоцентеза. Синтез ПТГпП осуществляется в различных тканях плода и матери: плацента, амнион, децидуальная оболочка, околоплодные железы плода, молочные железы, пуповина. ПТГпП стимулируют  $1\alpha$ -гидроксилазу в почках, что приводит к увеличению концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Аминотерминальная часть молекулы пептида, структурно напоминающая ПТГ, стимулирует резорбцию костной ткани, усиливает реабсорбцию кальция почками и ускоряет транспорт кальция через

плаценту, а карбокситерминальная – подавляет активность остеокластов, предотвращая таким образом избыточную резорбцию костей [14].

До настоящего момента происхождение и роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в кровеносной системе плода остаются малоизученными. Экспрессия  $1\alpha$ -гидроксилазы в почках плода предполагает возможность в них синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , который проявляет свое биологическое действие посредством соединения с рецепторами VDR [23]. Эксперименты на крысах показали, что кальцитриол, в отличие от  $25(\text{OH})\text{D}$ , плохо проходит через плацентарный барьер [24], поэтому уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  плода обычно ниже, чем в крови матери. Низкая концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у плода отражает низкую концентрацию ПТГ и высокую концентрацию фосфора, которые вместе подавляют почечную  $1\alpha$ -гидроксилазу. Хотя уровень ПТГпП в кровеносной системе плода возрастает, по-видимому, он в меньшей степени способен стимулировать почечную  $1\alpha$ -гидроксилазу, чем ПТГ [25]. В работе В.Е. Young и соавт. не выявлено связи между концентрацией  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в крови матери и пуповинной крови плода, что подтверждает предположение о том, что синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в почках плода полностью зависит от концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови матери [26]. Несмотря на активный рост концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , содержание  $25(\text{OH})\text{D}$  в плазме крови матери остается относительно стабильным. Содержание  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови матери коррелирует с аналогичными показателями в пуповинной крови, что доказывает проницаемость плаценты для этого вещества [27].

## Витамин D: эпигенетическое моделирование

Эпигенетические механизмы влияют на экспрессию гена без изменения последовательности ДНК; к ним относят модификацию гистонов, некодирующие микро-РНК и метилирование ДНК. В настоящее время эпигенетические модификации признаны в качестве фундаментальных процессов, оказывающих существенное влияние на эмбриональное развитие и здоровье человека в постнатальном периоде [28]. Сложная система метаболизма витамина D, включая гетеродимерный комплекс  $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$  и ферменты, регулирующие его активность, лежат в основе эпигенетической модуляции [29].

Изначально взаимосвязь между уровнем витамина D и эпигенетическими изменениями у потомства продемонстрирована в экспериментах на животных. Модифицированная экспрессия генов и геномных путей вследствие низких уровней  $25(\text{OH})\text{D}$  способна приводить к различным заболеваниям взрослых особей, т. е. влиять на фетальное программирование. Впервые теория об эпигенетическом фетальном программировании выдвинута D.J. Barker и соавт. [30]. В исследовании G.S. Moggi и соавт. у детенышей крыс, рожденных от самок с низким уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$ , отмечались задержка развития миокарда, уменьшение его размеров, а содержание миофибрилярного белка снизилось на 15% [31]. Низкое содержание витамина D в рационах беременных крыс стимулировало нефрогенез у потомков, отмечалось увеличение количества нефронов на 20% и снижение размера почечных частиц, в отличие от самок с достаточными уровнями  $25(\text{OH})\text{D}$ . Различий в массе и объеме почек не выявлено [32]. Эти данные подтверждают роль витамина D в фетальном программировании и плацентарном развитии. J. Хуе и соавт. выявили изменения метилирования ДНК в двух поколениях мышей, рожденных от особей с недостатком витамина D, что свидетельствует о долгосрочном воздействии на эпигеном [33].



Исследования на людях пока немногочисленны. К.М. Jung и соавт. обнаружили существенные вариации в метилировании ДНК пуловинной крови новорожденных со сравнительно достаточной (>19,9 нг/мл) или пониженной концентрацией 25(ОН)D [34]. Однако в другом крупном исследовании ( $n=1416$ ) взаимосвязи между концентрациями 25(ОН)D матери и метилированием ДНК клеток пуловинной крови не выявлено [35]. А. Hossein-nezhad и соавт. изучали влияние уровня витамина D и приема его препаратов на экспрессию генома в лейкоцитах. Авторами обнаружено, что повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови связано с по меньшей мере 1,5-кратным изменением экспрессии 291 гена. При этом необходимо отметить, что указанные гены обладают множеством биологических функций и участвуют более чем в 160 патогенетических путях, ассоциированных со злокачественным ростом, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [36]. Y. Zhou и соавт. показали, что экзогенный прием витамина D способствовал изменению метилирования ДНК в генах, кодирующих ферменты CYP. Пациенты, у которых отмечалось значимое повышение 25(ОН)D на фоне терапии, характеризовались значительно более низкими уровнями метилирования ДНК в области промотора CYP2R1 (8% против 30% у лиц, не ответивших на терапию;  $p=0,004$ ) и CYP24A1 (13% против 32% у не ответивших;  $p=0,001$ ) [37].

Эпигенетические модификации могут также влиять на экспрессию генов, участвующих в метаболизме витамина D, и, следовательно, оказывать непосредственное действие на его уровень в сыворотке крови. Гиперметилирование промоторной области обычно связано с ингибированием гена и снижением его экспрессии, гипометилирование – наоборот, с увеличением экспрессии [28]. Гипометилирование гена CYP2R1 в печени, кодирующего 25-гидроксилазу для продукции 25(ОН)D, может объяснять увеличение экспрессии CYP2R1 и последующее увеличение уровней 25(ОН)D. Гиперметилирование и сопутствующая пониженная экспрессия гена CYP24A1, кодирующего фермент катаболизма витамина D, приводит к увеличению концентрации 1,25(ОН)<sub>2</sub>D [37]. Интересно, что во время беременности наблюдается гиперметилирование CYP24A1 в плаценте. Это эпигенетическое разъединение обратной связи катаболизма витамина D, вероятно, необходимо для усиления биологической доступности 1,25(ОН)<sub>2</sub>D [22].

### Распространенность недостаточности/дефицита витамина D среди беременных женщин

В настоящее время недостаточность и дефицит витамина D представляют собой пандемию, затрагивающую большую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей. Консенсус в определении дефицита витамина D отсутствует, однако большинство экспертов, в том числе специалисты Российской ассоциации эндокринологов, расценивают уровни 21–29 нг/мл (50–74 нмоль/л) как недостаточность витамина D, а уровень <20 нг/мл (<50 нмоль/л) – как его дефицит [1].

Беременные и кормящие женщины, несмотря на повсеместный прием поливитаминных комплексов, относятся к группе риска по дефициту витамина D. Дефицит витамина D во время беременности наблюдается во многих популяциях по всему миру и часто ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для ребенка [13]. Имеющиеся совокупные данные по пяти крупным

регионам планеты показывают, что дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных [2]. В ряде европейских исследований выявлена распространенность дефицита витамина D на уровне 10% в многонациональной когорте пациентов из Швеции [38], 35% в Великобритании [39], 50% в Германии [27]. В большой многонациональной когорте беременных женщин и их детей в Нидерландах уровень 25(ОН)D определен в сыворотке 7256 беременных женщин примерно на 20-й неделе гестации и в 5023 неонатальных образцах пуловинной крови. Авторы обнаружили, что у 26% матерей и 46% новорожденных концентрация 25(ОН)D составила <10 нг/мл (25 нмоль/л), что соответствует выраженному дефициту [40]. Метаанализ, посвященный распространенности низкого уровня витамина D среди беременных женщин ( $n=2649$ ) в Средиземноморском регионе, выявил, что в среднем его недостаточность/дефицит отмечается в 50–65% случаев. При этом в различных регионах разброс по показателям в группах недостаточности витамина D (25(ОН)D (20–30 нг/мл или 50–75 нмоль/л) составил от 9 до 41%, тогда как дефицит витамина D (<20 нг/мл или <50 нмоль/л) варьировал от 23 до 90% [13]. Результаты для других континентов: разброс данных составил от 15 до 35% в Австралии [41] и около 50% в Северной Америке [42]. Поэтому становится очевидным, что даже в странах с достаточной инсоляцией отсутствие превентивных мер в сочетании с социокультурными факторами способствует высокой распространенности этого состояния [13].

Сезонные изменения также отражаются на материнских показателях 25(ОН)D [43]. Кроме того, сезонность (на момент рождения) влияет на концентрацию 25(ОН)D у новорожденных, особенно для стран с высокими широтами. Исследование, проведенное в Дании, показало, что в течение лета отмечалось почти 100% увеличение уровней 25(ОН)D по сравнению с родившимися зимой [44]. В крупном исследовании UK Biobank study, в котором проанализированы данные 450 тыс. участников из Великобритании, продемонстрировано, что масса тела при рождении и рост во взрослом возрасте значимо коррелируют с сезоном при рождении. Лица, рожденные в летние месяцы, имели значительно более высокую среднюю массу тела при рождении и характеризовались большим ростом во взрослом возрасте по сравнению с родившимися в течение оставшейся части года [45]. Принимая во внимание, что показатели витамина D плода зависят от материнских, становится очевидным, что поддержание адекватного уровня витамина D во время беременности ассоциировано с более благоприятными исходами беременности.

Более темный оттенок кожи относится к факторам риска по развитию и длительному сохранению дефицита витамина D, что связано с УФ-блокирующим эффектом повышенного содержания меланина в темной коже [46]. В зависимости от оттенка, лицам с темной кожей может потребоваться в 5–10 раз более длительное воздействие УФ, чем представителям европеоидной расы, чтобы синтезировать такое же количество витамина D [46].

К другим факторам риска, связанным с дефицитом витамина D, относятся: низкий уровень физической активности, режим питания и диетические ограничения, прием лекарственных препаратов (например, противоэпилептические, противогрибковые средства, глюкокортикоиды), почечная и печеночная недостаточность, синдром мальабсорбции [1]. Большая часть упомянутых выше работ выявили связь недостаточности/дефицита витамина D с возникновением осложнений во время беременности. Далее представлены сведения о возможных неблагоприятных

последствиях, ассоциированных с низкими показателями 25(OH)D в организме матери и ребенка.

## Влияние дефицита витамина D на организм матери

### Витамин D и плацентарная недостаточность

Витамин D участвует в регуляции генов, необходимых для раннего развития плаценты. 1,25(OH)<sub>2</sub>D увеличивает экспрессию эндотелиального сосудистого фактора роста. Согласно данным литературы, у беременных женщин с уровнем 25(OH)D <20 нг/мл отмечаются более низкие показатели плацентарного фактора роста, что, в свою очередь, может приводить к развитию преэклампсии и задержке роста плода [47]. Экспрессия плацентарного VDR также относится к одним из важнейших регуляторов роста плаценты и плода [48]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D плаценты регулирует выделение и секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте и увеличивает плацентарное производство половых стероидов [49, 50]. Экспрессия гена, определяющего развитие половых органов (*HOXA10*), имеет важное значение для развития эндометрия и способствует имплантации эмбриона [49, 51]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулирует секрецию плацентарного лактогена и регулирует экспрессию *HOXA10* в стромальных клетках эндометрия человека [51].

Дисрегуляция роста плаценты приводит к плацентарной сосудистой недостаточности и развитию в ней воспалительной реакции, что относится к дополнительным факторам риска развития преэклампсии и связанных с ней осложнений. Воспалительные изменения в плацентарной ткани развиваются вследствие дисрегуляции провоспалительных цитокинов, в том числе контролируемых витамином D посредством VDR [52]. Витамин D ингибирует пролиферацию Т-хелперов 1-го типа (Th1) и снижает продукцию провоспалительных цитокинов Th1: интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон-γ (ИФН-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), а также цитокинов Т-хелперов 9 (Th9) – ИЛ-9 и Т-хелперов 22 (Th22) – ИЛ-22. С другой стороны, он стимулирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2) и секрецию противовоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13), оказывающих протективные эффекты на течение беременности. Th17-клетки, влияющие на аутоиммунный ответ, также находятся под контролем витамина D [53, 54]. Роль Th-1 цитокинов при невынашивании беременности объясняется непосредственным эмбриотоксическим действием ИФН-γ и ФНО-α. Также ИЛ-1 и ФНО-α участвуют в регуляции апоптоза клеток трофобласта, продукции протеаз, биосинтеза простагландинов [55]. 1,25(OH)<sub>2</sub>D индуцирует экспрессию TLR-рецепторов дендритных клеток (CD14), непосредственно блокирующих инфекционный агент. Согласно проводимым исследованиям, отсутствие толерантности плода также опосредовано Th1-клетками. Низкие уровни противовоспалительных ИЛ-10 и повышенное соотношение Th1-цитокинов/ИЛ-10 отмечаются у женщин с самопроизвольным абортom [56].

### Витамин D и инфекции половых путей

Физиологически протекающая беременность характеризуется эффективными противомикробными и противовоспалительными реакциями в системе эмбрион – плацента. Адекватные уровни витамина D усиливают антимикробные реакции не только в половых путях, но и в плаценте [57]. Синтезированный в плаценте 1,25(OH)<sub>2</sub>D активирует выработку антимикробных пептидов – кателицидинов.

При изучении влияния кателицидинов на изолированные человеческие клетки трофобласта установлено, что клеточный антибактериальный ответ непосредственно стимулируется витамином D [58].

Бактериальный вагиноз – относительно распространенная инфекция половых органов, которая встречается у 15–20% беременных женщин. Дефицит витамина D связан с повышенным риском бактериального вагиноза [57], который может приводить к нарушению репродуктивных функций, потере плода, преждевременным родам [59]. В одном исследовании 440 беременных женщин, у которых уровень сывороточного 25(OH)D составил <30 нг/мл, частота бактериального вагиноза возрастала в три раза [60].

### Витамин D и преэклампсия

Преэклампсия – специфическое осложнение беременности, возникающее после 20-й недели гестации и характеризующееся возникновением артериальной гипертензии (≥140/90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (≥0,3 г/л). В основе патогенеза преэклампсии лежат плацентарная и эндотелиальная дисфункция, а также выраженный воспалительный ответ, нарушающие обмен веществ между организмом матери и плодом. Преэклампсия может приводить к серьезным негативным последствиям как для матери (эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек головного мозга, нарушение внутримозгового кровотока), так и для плода (гипоксия и задержка внутриутробного развития и роста, антенатальная гибель) [61]. Частота преэклампсии составляет около 2–8% среди беременностей на сроке гестации более 20 нед [62]. Возможности терапии резко ограничены, основной тактикой остается экстренное родоразрешение. Сведения о точных предикторах развития преэклампсии остаются противоречивыми [61]. Предполагается, что витамин D играет значительную роль в контроле иммунного ответа плода по отношению к плаценте, однако патогенетические механизмы, связывающие дефицит витамина D с преэклампсией, до конца не изучены [63].

Известно, что материнские физиологические уровни 25(OH)D модифицируют транскрипцию генов плаценты, что приводит к снижению ангиогенных факторов роста: VEGF-R1 (Flt-1), известного как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглина. sFlt-1 – белок, вырабатываемый плацентой, представляет собой укороченную форму рецептора Flt-1, лишённую трансмембранного и внутрицитоплазматического доменов. Белок sFlt-1 способен связывать ангиогенные фактор роста сосудов эндотелия (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), необходимые для роста сосудов, и тем самым приводить к нарушению ангиогенеза. При нормально протекающей беременности уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33–36-й недели, после чего он значимо возрастает вплоть до родов. Напротив, при преэклампсии уровень sFlt-1 повышен, а уровни VEGF и PlGF снижены [64]. Для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, которые поддерживаются соотношением, ангиогенных и антиангиогенных факторов. По результатам исследования R. Romero и соавт., возникающая при плацентарной недостаточности гипоксия может регулировать экспрессию PlGF в плацентарной ткани, увеличивая продукцию sFlt-1 [65].

Частота преэклампсии обратно коррелирует с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. В исследовании M.L. Mulligan и соавт. обнаружено пятикратное увеличение частоты пре-

эклампсии у беременных женщин с уровнем витамина D <15 нг/мл по сравнению с беременными женщинами с его нормальными показателями [66]. В другом исследовании продемонстрировано снижение вероятности тяжелой формы преэклампсии на 38% при каждом повышении уровня 25(OH)D сыворотки на 4 нг/мл (10 нмоль/мл) [60]. Н. Mirzakhani и соавт. выявили, что частота преэклампсии, у женщин на ранних и поздних сроках беременности с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл составила 2,25% случаев, по сравнению с 11,92% в группе с его недостаточностью/дефицитом [скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,96] [67].

Противоречивые результаты других исследований ограничивают возможность сделать выводы о том, в какой степени недостаточность витамина D вносит вклад в развитие преэклампсии [68, 69]. В ряде работ изучался потенциал применения витамина D для снижения рисков преэклампсии. Одни исследования продемонстрировали снижение риска [67, 70, 71], в то время как другие не выявили влияния препаратов колекальциферола на риски заболевания [68, 72].

Предположительно, протективные эффекты витамина D на плацентарную васкуляризацию и ангиогенез реализуются начиная с ранних сроков гестации, поэтому решающее значение может иметь коррекция уровня 25(OH)D еще до наступления беременности. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие влияние низкого уровня витамина D на риск возникновения преэклампсии, что особенно важно для разработки профилактики данного заболевания.

#### **Витамин D и спонтанные аборт, невынашивание беременности, кесарево сечение**

По данным литературы, у женщин с физиологически протекающей беременностью и естественными неосложненными родами отмечается значительно более высокий уровень витамина D по сравнению с пациентками, перенесшими спонтанные аборт [73].

В литературе обсуждается роль недостатка витамина D и, как следствие, недостаточное проявление его иммуносупрессивных свойств в патогенезе привычного невынашивания беременности (НБ). В качестве иммуномодулятора витамин D регулирует экспрессию VDR в активированных Т-клетках, продукцию Т-регуляторных клеток (Т-супрессоры,  $T_{reg}$ ) и Th17. [74].  $T_{reg}$  необходимы для обеспечения иммунной толерантности при поддержании нормальной беременности. При НБ количество  $T_{reg}$  снижено, а число провоспалительных Th17, наоборот, повышено. Дендритные клетки имеют решающее значение для дифференциации клеток Th17. 1,25(OH)<sub>2</sub>D участвует в созревании дендритных клеток и опосредованно ингибирует пролиферацию клеток Th17. Витамин D также ингибирует Th17-специфический транскрипционный рецептор ретиновой кислоты –  $\gamma t$  (ROR $\gamma t$ ) и ИЛ-23R [75]. Кроме того, 1,25(OH)<sub>2</sub>D может подавлять секрецию поляризованных цитокинов ИЛ-17, тем самым ингибируя действие клеток Th17 и увеличивая количество функционирующих  $T_{reg}$  [76]. Таким образом, витамин D может играть роль в балансе между  $T_{reg}$  и Th17 и, следовательно, влиять на риск НБ.

В работе N. Li и соавт. исследовались концентрации 25(OH)D и экспрессии VDR в децидуальных тканях пациенток с НБ ( $n=30$ ). В группе НБ уровни 25(OH)D и трансформирующий фактор роста- $\beta$  значительно снижены, тогда как ИЛ-17 и ИЛ-23 – наоборот, увеличены по сравнению с контрольной группой ( $n=30$ ). Экспрессия VDR значительно снижена в группе НБ по сравнению с контролем.

Логистический регрессионный анализ показал значительную отрицательную корреляцию между 25(OH)D в децидуальных тканях и НБ [73].

M. Taheri и соавт. продемонстрировали положительные эффекты применения витамина D у пациенток с НБ в анамнезе. Проведено проспективное исследование 1683 беременных женщин, целью которого стало изучение взаимосвязи между уровнем 25(OH)D матери и риском последующего выкидыша, который отмечался у 58 пациенток. Риск выкидыша в случае дефицита витамина D значимо повышен в I триместре беременности. Необходимо отметить, что при концентрации витамина D >20 нг/мл выкидышей не отмечено (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99) [77]. В другом исследовании B.W. Hollis и соавт. отмечено снижение риска преждевременных родов на 50% и частоты инфекционных осложнений у матери на 25% в группе получающих 4000 МЕ витамина D в сутки, по сравнению с женщинами, у которых терапия витамином D составляла 400–2000 МЕ/сут [78].

Имеется биологическое обоснование влияния недостаточности/дефицита витамина D на слабость родовой деятельности, так как кальцитриол способствует улучшению функции скелетных мышц. Таким образом, его дефицит может привести к ухудшению работы матки и скелетных мышц при родах [79]. А. Megewood и соавт. отметили увеличение вероятности первичного кесарева сечения у пациенток с дефицитом витамина D [80]. Однако результаты рандомизированного клинического исследования продемонстрировали, что восполнение дефицита витамина D не влияет на способ родоразрешения [78]. Имеющиеся данные относительно связи дефицита витамина D с повышенным риском кесарева сечения остаются противоречивыми [81, 82].

#### **Витамин D и гестационный сахарный диабет**

ГСД – заболевание, характеризующееся умеренной гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Согласно данным Международной федерации диабета, представленным в 2015 г., частота ГСД в мире составляет около 13,8% случаев беременности [83]. Женщины с ГСД подвергаются большему риску неблагоприятных исходов беременности, включая самопроизвольные аборт и преждевременные роды, гестоз, преэклампсию и эклампсию, рецидивирующие инфекции мочеполовых путей. ГСД оказывает негативное влияние на рост и развитие плода. При развитии ГСД на ранних сроках беременности возрастают риски врожденных пороков развития сердца и мозга плода. Появление ГСД в более поздние сроки (II–III триместры) приводит к чрезмерному росту плода (макросомии), гиперинсулинемии и постнатально может осложниться диабетической фетопатией [84].

Роль витамина D в риске возникновения и течения ГСД не до конца изучена, однако он влияет на толерантность к глюкозе во время беременности [85]. К потенциальным механизмам воздействия витамина D на метаболизм глюкозы относят: связывание 1,25(OH)<sub>2</sub>D с VDR на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, экспрессия 1- $\alpha$ -гидроксилазы в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, индукция секреции инсулина  $\beta$ -клетками за счет увеличения внутриклеточного уровня кальция с помощью неселективных потенциалзависимых кальциевых каналов, опосредованная активация кальций-зависимой эндопептидазы  $\beta$ -клеток, преобразующей проинсулин в инсулин. Кроме того, витамин D влияет на промотор гена инсулина и обеспечивает активацию его транскрипции. В культуре клеток поджелудочной железы



1,25(OH)<sub>2</sub>D тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов в панкреатических островках, что может снизить инсулинорезистентность (ИР) и β-клеточный апоптоз [86].

Данные метаанализа S.Q. Wei и соавт., объединившего 12 исследований и 5615 участников, свидетельствуют о повышении риска ГСД среди женщин с субоптимальными уровнями витамина D <20 нг/мл (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,12–1,70) [87]. Схожие данные получены в других метаанализах 7 и 20 наблюдательных исследований, по результатам которых ОШ составил 1,61 (95% ДИ 1,19–2,17) и 1,45 (95% ДИ 1,15–1,83) соответственно [88, 89]. Однако существенные различия в дизайне исследований, в совокупности с недостаточным учетом внешних факторов (методика измерения, климатические и социокультурные особенности, размер выборки, возраст), в представленных метаанализах могли исказить истинные результаты. Результаты метаанализов не позволяют судить о причинно-следственных связях между 25(OH)D и ГСД. Вклад дополнительных факторов продемонстрирован в крупном метаанализе по Средиземноморскому региону, характеризующемуся высокой распространенностью гиповитаминоза D, несмотря на достаточную и эффективную инсоляцию. S. Kargas и соавт. выявили положительные корреляции уровня 25(OH)D со светлым цветом кожи, белой расой, степенью открытости участков кожи, экзогенным приемом витамина D матери и сезоном беременности (весна/лето); обратные взаимосвязи – с индексом массы тела и гестационным возрастом; противоречивые данные – по курению и социально-экономическому статусу [13]. Стоит отметить, что рандомизированное контролируемое исследование влияния витамина D на исходы беременности среди различных этнических групп выявило наличие повышенных рисков возникновения ГСД у латиноамериканских женщин при каждом повышении 25(OH)D на 1 нг/мл (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,11) [42]. J. Zhou и соавт. выявили наличие аналогичной связи в китайской когорте пациенток и связали свои неожиданные результаты с более пожилым возрастом и более высоким индексом массы тела в исследуемой популяции [90].

Вопрос о влиянии экзогенного приема витамина D на риск развития и течение ГСД также остается открытым. В исследовании S. Soheilukhah и соавт. установлено, что суточные дозы витамина D 200 МЕ неэффективны для снижения ИР, тогда как дозы 50 000 МЕ 1 раз в 2 нед значимо снижают ИР, достоверно влияя на уровень инсулина и индекс ИР НОМА-IR ( $p=0,01$  и  $p=0,02$  соответственно) [38]. В 2016 г. опубликовано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включено 90 беременных женщин, имевших минимум один фактор риска развития ГСД. В основной группе ( $n=46$ ) терапия витамином D проводилась в дозе 5000 МЕ в сутки до 26-й недели включительно, в группе контроля ( $n=44$ ) женщины получали плацебо. По результатам исследования в группе контроля развитие ГСД оказалось статистически выше, чем в основной группе (35,9% против 10,9%;  $p<0,005$ ) [91]. В исследовании на австралийской популяции с низким риском ГСД назначение малых (400 МЕ) и больших (5000 МЕ) доз витамина D с 14-й недели гестации не влияло на показатели гликемии в течение всей беременности [92]. M. Akbari и соавт. провели метаанализ 6 рандомизированных клинических исследований, посвященных влиянию экзогенного приема витамина D на параметры гликемии и липидный обмен у пациенток с ГСД. Результаты показали, что назначение препаратов витамина D значимо снижает индекс ИР НОМА-IR [СКО (среднеквадратичное отклонение) – 0,66; 95% ДИ от -1,14 до -0,18], индекс функциональной способности β-клеток поджелудочной железы НОМА-В (СКО –

0,52; 95% ДИ 0,79–0,25), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (СКО – 0,33; 95% ДИ 0,58–0,07) и значимо повышает количественный индекс проверки чувствительности к инсулину QUICKI (СКО – 0,73; 95% ДИ 0,26–1,20). Положительного эффекта на гликемию натощак, показатели инсулина, гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов не выявлено [93].

Противоречивые результаты требуют проведения широких клинических исследований в различных когортах для изучения роли витамина D в возникновении ГСД. Кроме того, необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования в целях изучения терапевтического потенциала витамина D в отношении ГСД.

## Влияние дефицита витамина D на развитие плода

### Влияние дефицита витамина D на формирование скелета плода

Для нормальной минерализации скелета и поддержания физиологических процессов у плода в среднем требуется около 30 г кальция, при этом 80% кальция плод аккумулирует в течение III триместра. Кальций проникает через плацентарный барьер по градиенту концентраций 1,0:1,4. Повышение потребности плода в кальции покрывается за счет включения ряда компенсаторных механизмов, в том числе вследствие значимого увеличения 1,25(OH)<sub>2</sub>D для эффективной абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте матери [14]. К дефектам развития скелета приводит выраженная и длительная гипокальциемия матери, тем не менее дефицит витамина D также может оказывать непосредственное влияние на минерализацию костной ткани плода [94].

Эксперименты на животных с недостатком витамина D показали, что он не является необходимым для поддержания концентрации минеральных веществ в сыворотке крови плода, поскольку у новорожденных фиксировалось нормальное содержание минеральных веществ в костной ткани [95, 96]. С другой стороны, в ряде исследований на людях выявлена корреляция между уровнями витамина D в организме матери и показателями развития костной ткани новорожденных, такими как длина бедренной кости, минеральный состав и площадь поперечного сечения большеберцовой кости [94]. Интересны результаты исследований, посвященных взаимосвязи между содержанием витамина D в организме матери во время беременности и развитием костной ткани у ребенка в постнатальный период. В работе M.K. Javaid и соавт. ( $n=198$ ) показано, что содержание витамина D на 34-й неделе беременности влияло на формирование скелета плода, и это влияние сохранялось по достижении ребенком возраста 9 лет [97]. Однако крупное когортное исследование, включавшее 3960 пар мать–дети, связи между уровнем витамина D матери во время беременности и костной массой ребенка в возрасте 9–10 лет не подтвердило [98].

Исследование The Maternal Vitamin D Osteoporosis Study (MAVIDOS) от 2016 г. – первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние экзогенного витамина D на минерализацию костей новорожденных с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и определением неонатального whole body BMC (количество минерализованной ткани в граммах). Беременные женщины рандомизированы на две группы: в первом случае женщины ( $n=565$ ) получали 1000 МЕ

колекальциферола ежедневно начиная с 14-й недели гестации до родов включительно, во втором ( $n=569$ ) – плацебо. Оценка ВМС проводилась через 2 нед после рождения. Согласно полученным результатам, неонатальные показатели ВМС младенцев, рожденных от матерей из первой группы, существенно не отличались от показателей детей, рожденных от матерей, получавших плацебо: 61,6 г (95% ДИ 60,3–62,8 г) против 60,5 г (95% ДИ 59,3–61,7) соответственно ( $p=0,21$ ). Интерес представляют вторичные результаты исследования. Выявлена взаимосвязь между приемом препаратов витамина D и сезоном рождения. У детей, рожденных зимой от матерей, получавших терапию колекальциферолом, неонатальные показатели ВМС и минеральная плотность кости оказались выше [99].

### **Влияние дефицита витамина D на неонатальные показатели и долгосрочные последствия для здоровья ребенка**

Недостаток витамина D во время беременности может оказывать выраженное и необратимое воздействие на внутриутробное развитие плода и здоровье ребенка в постнатальном периоде. При этом, несмотря на наличие большого количества данных о существовании такой взаимосвязи, результаты клинических исследований остаются по-прежнему противоречивыми [100]. Классические индикаторы потенциальной адаптации плода к неблагоприятным воздействиям окружающей среды во время гестации включают: плод с малой массой, низкую массу тела при рождении и преждевременные роды [28].

Во многих исследованиях описана положительная взаимосвязь между содержанием витамина D в организме матери и массой тела ребенка при рождении [47, 101, 102], хотя ряд авторов подобной связи не подтвердили [90, 103]. Результаты недавно проведенного метаанализа демонстрируют наличие положительного влияния целевых концентраций 25(ОН)D в организме матери, достигнутых на фоне терапии, на массу тела ребенка при рождении и продолжительность родов. Метаанализ не выявил корреляций между оптимальным уровнем 25(ОН)D в организме матери и такими явлениями, как плод с малой массой и преждевременные роды [68]. Тем не менее в ряде других исследований продемонстрировано, что недостаточность/дефицит витамина D матери во время беременности ассоциированы с более высоким риском развития плода с малой массой [101, 104]. Популяционное проспективное исследование, в котором изучалось влияние дефицита витамина D в организме матери на развитие плода, которое включало 7098 беременных женщин, продемонстрировало, что субоптимальные концентрации 25(ОН)D прямо пропорциональны массе плода, повышенному риску преждевременных родов, а также малой массе тела новорожденного. Все эти показатели непосредственно влияли на перинатальную смертность и пороки развития у потомства [100].

Витамин D влияет на иммунную систему и развитие воспаления, что лежит в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний [11]. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – аутоиммунное заболевание, характеризуется разрушением  $\beta$ -клеток, и первичные патогенетические процессы, вероятно, происходят внутриутробно [105]. Иммуносупрессивные эффекты витамина D могут препятствовать аутоиммунному разрушению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы благодаря VDR, расположенным как на самих  $\beta$ -клетках, так и на иммунocyтах. Одни исследования подтверждают взаимосвязь между низкими уровнями 25(ОН)D в организме матери и повышенным риском развития СД1 у детей [106, 107]. В то же время другие авторы подобной корреляции не вы-

явили [105, 108]. Тем не менее экзогенный прием витамина D матерью во время беременности или его назначение ребенку в первые месяцы после рождения снижает впоследствии риск развития СД1 [109, 110]. Результаты крупного исследования финской популяции, в которое включено 10 366 пациенток, свидетельствуют о значимом снижении риска СД1 у детей, ежедневно принимавших 2000 МЕ колекальциферола (0,22; 95% ДИ 0,05–0,89) по сравнению с теми, кто регулярно получал меньшие дозы [109].

Анализ литературы указывает на другие ассоциации между витамином D и развивающейся иммунной системой ребенка: от аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит и кожная экзема, до предрасположенности к рассеянному склерозу на более поздних этапах жизни [111–113]. Несмотря на имеющиеся ассоциации, причинно-следственные связи остаются неизвестными; как низкие, так и высокие концентрации витамина D могут сочетаться с повышенным риском иммуноопосредованных заболеваний в детском или более позднем возрасте [111–113]. Дефицит витамина D у матери, диагностированный во II триместре беременности, связан со снижением легочной функции у детей в возрасте 6 лет. В исследовании 260 пар мать–дети выявлена положительная корреляция между уровнем 25(ОН)D матери и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) у детей. Показатели ФЖЕЛ ниже у детей, рожденных от матерей с недостаточностью витамина D. Субоптимальные уровни 25(ОН)D матери также коррелировали с повышенным риском развития астмы у мальчиков (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,02–9,02;  $p=0,04$ ) [114]. Уровень 25(ОН)D в пуповинной крови ассоциирован с иммунной толерантностью и воспалительными инфекциями в верхних и нижних дыхательных путях новорожденных. У детей, рожденных от матерей с оптимальными показателями 25(ОН)D, в два раза реже наблюдалось развитие одышки. С другой стороны, у новорожденных с выраженным дефицитом витамина D ( $<10$  нг/мл) вдвое чаще развивались инфекции дыхательной системы по сравнению с теми, у кого уровень составлял  $\geq 30$  нг/мл. При этом повышение 25(ОН)D в пуповинной крови на 4 нг/мл снижало совокупный риск возникновения одышки в течение первых 5 лет жизни [115]. Исследование, проведенное на японской популяции, в которое включены 334 школьника, выявило снижение заболеваемости гриппом сероварианта А среди детей, получавших 1200 МЕ витамина D с декабря по март включительно, по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,34–0,99;  $p=0,04$ ). Также замечено, что у детей с ранее выставленным диагнозом астмы, ежедневно принимавших витамин D, снижался риск астматического приступа по сравнению с теми, кто его не принимал [116].

Еще одна взаимосвязь между статусом витамина D у беременных и формированием восприимчивости к болезням на более поздних стадиях жизни может быть отмечена для неврологических заболеваний, поскольку витамин D участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации и дифференциации развивающихся структур мозга [117]. После рождения в головном мозге крыс, рожденных от самок с дефицитом витамина D, определялось большее количество клеток, находящихся в стадии митоза, и меньшее количество клеток, находящихся в стадии апоптоза. Вероятно, снижение 25(ОН)D может приводить к нарушению клеточной транскрипции и в дальнейшем способствовать росту опухолевых клеток [118]. В ряде исследований также отмечено, что сезонные изменения в распространенности нейropsychических патологий, таких как шизофрения, могут быть связаны с дефицитом витамина D у матери во время беременности [119, 120].



## Оптимальный уровень 25(OH)D во время беременности и рекомендации по лечению и профилактике дефицита/недостаточности витамина D

Существующие на данный момент национальные и международные клинические рекомендации по применению витамина D во время беременности значимо отличаются друг от друга. Единый консенсус, к сожалению, отсутствует, что связано со множеством факторов. Исследования, посвященные данной проблеме, различны по дизайну и методологии и не содержат достаточной информации о нежелательных явлениях. Более того, наличие множества сопутствующих факторов, воздействующих на метаболизм витамина D и тем самым искажающих полученные результаты, представляет собой значительное ограничение не только в рамках наблюдательных исследований, но и при проведении метаанализа. Статистические подходы к трактовке дополнительных вмешивающихся факторов варьируют от одного исследования к другому, поэтому сложно представить убедительные доказательства причинно-следственной связи между статусом витамина D у беременных женщин, исходами беременности и последствиями для плода [70]. Институт медицины (Institute of Medicine – ИОМ) США и службы здравоохранения в европейских странах, Национальное общество остеопороза Великобритании рекомендуют в качестве оптимального уровень 25(OH)D в сыворотке крови >20 нг/мл. ИОМ США, Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации от 2011 г.) рекомендуют придерживаться показателей >30 нг/мл [1]. В 2015 г. Российской ассоциацией эндокринологов разработаны и внедрены клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. В представленных рекомендациях беременные и кормящие женщины относятся к группе риска по дефициту витамина D и нуждаются в проведении биохимического скрининга. Для предупреждения развития во время беременности осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, женщинам рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D на уровне  $\geq 30$  нг/мл. Оптимальная конверсия витамина D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D во время беременности достигается при концентрации 25(OH)D >40 нг/мл [1].

Результаты Кокрейновского обзора от 2016 г., в котором оценивалось влияние приема витамина D на течение и исходы беременности, не позволяют ответить на вопрос, следует ли использовать препараты витамина D в качестве стандартной прегравидарной подготовки [70]. Европейский орган по безопасности пищевых продуктов (EFSA) утверждает, что адекватная норма потребления витамина D для беременных женщин остается такой же, как для небеременных, и составляет 600 МЕ в сутки [121]. Необходимо отметить, что эти рекомендации предполагают полноценное питание и минимально эффективное пребывание на солнце. Несмотря на то что безопасный верхний предел суточной нормы витамина D для взрослого человека установлен на уровне 4000 МЕ/сут (при его исходно целевом значении) [122], американское медицинское сообщество не рекомендует беременным женщинам прием >600 МЕ в сутки в связи с опасениями по поводу безопасности препаратов. Тем не менее эксперты допускают, что в случае субоптимальных концентраций 25(OH)D может потребоваться повышение ежедневной дозы до 1500–2000 МЕ с максимально допустимой дозой 4000 МЕ [123]. Возможность назначения больших

профилактических (1000–2000 МЕ/сут) и лечебных (4000 МЕ/сут) доз витамина D начиная со II триместра основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований [124, 125]. Так, в крупном рандомизированном клиническом исследовании B.W. Hollis и соавт. ( $n=494$ ) беременные женщины разделены на три группы, получавшие 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D в день начиная с 12-й недели и до родов включительно. Уровень 25(OH)D >32 нг/мл (>80 нмоль/л) достигнут в 50; 71 и 82% случаев соответственно. Достоверных различий в безопасности приема витамина D в группах не отмечено. Таким образом, сделан вывод об эффективности и безопасности дозы 4000 МЕ/сут для достижения оптимальных концентраций 25(OH)D у матери и ребенка [78].

Согласно российским клиническим рекомендациям, беременным и кормящим женщинам необходим прием как минимум 800–1000 МЕ витамина D в сутки. При наличии факторов риска дефицита витамина D (темная кожа, ожирение, ГСД, недостаточное пребывание на солнце и др.) рекомендуется оценка уровней 25(OH)D. При выявлении дефицита витамина D необходима адекватная коррекция уровней с приемом колекальциферола в дозе 1500–4000 МЕ/сут. На сроках беременности более 12 нед возможно применение препарата в более высоких и интермиттирующих дозировках [1].

## Заключение

Витамин D играет важную роль в обеспечении системы мать–плацента–плод, включая имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Высокий риск дефицита витамина D сохраняется на протяжении всей гестации, что подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями и высокой распространенностью данного состояния у беременных женщин. Анализ литературы свидетельствует о негативном влиянии низких уровней 25(OH)D на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и как следствие фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D.

Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей. Идея профилактики и лечения с помощью витамина D тяжелых осложнений, развивающихся во время беременности (преэклампсия, ГСД, плацентарная недостаточность, хронические инфекции и др.), является многообещающей. Однако результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют однозначно судить об эффективных дозах приема витамина D для предупреждения гестационных осложнений. В настоящее время отсутствуют долгосрочные данные о безопасности препаратов для матери и плода. Условия внешней среды, режим питания, социокультурные и национальные особенности, а также эпигенетические и генетические факторы являются дополнительными аспектами, обуславливающими вариабельность индивидуального ответа на прием витамина D. Современные данные должны быть расширены с помощью дальнейших наблюдений и проведения интервенционных рандомизированных контролируемых исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60-61. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662460-84
- Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12:647-668. doi: 10.1111/mcn.12210
- Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Front Plant Sci*. 2013;4:136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136
- Wimalawansa SJ. Vitamin D; What clinicians would like to know. *Sri Lanka J Diabetes Endocrinol Metab*. 2012;1(2):73-80. doi: 10.4038/sjdem.v2i2.4776
- Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014;7:179-192. doi: 10.3233/PRM-140287
- Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154 Suppl:S57-73.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):888-894. doi: 10.1210/jcem.86.2.7220
- Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ*. 2006;174:1287-1290. doi: 10.1503/cmaj.060149
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039
- Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:436.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.036
- Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, Anagnostis P, Annweiler C, Tarlatzis BC, Hollis BW, Grant WB, Goulis DG. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep;70(9):979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12
- Мокрышева Н.Г., Липагеноква А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2016;(10):18-25 [Mokrysheva NG, Lipatenkova AK, Taller NA. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(10):18-25 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2016.10.18-25
- Møller UK, Streyrn S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen LT, Rejnmark L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24:1307-1320. doi: 10.1007/s00198-012-2062-2
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation. *Endocr Rev*. 1997;18:832-872. doi: 10.1210/edrv.18.6.0319
- Gray TK, Lester GE, Lorenc RS. Evidence for extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy. *Science*. 1979;204:1311-1313.
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:128-139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
- Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. 2016;96:449-547. doi: 10.1152/physrev.00027.2015
- Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 2009;284:11059-11069. doi: 10.1074/jbc.M806561200
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander A. 1 $\alpha$ -25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*. 1979;281:317-319.
- Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, Beck S, Fournier T, Evain-Brion D, Dimitriadis E, Craig JM, Morley R, Saffery R. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J Biol Chem*. 2009;284:14838-14848. doi: 10.1074/jbc.M809542200
- Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:95-102. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016
- Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat. Placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res*. 1978;9:292-300.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720-755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
- Young BE, Cooper EM, McIntyre AW, Kent T, Witter F, Harris ZL, O'Brien KO. Placental vitamin D receptor (VDR) expression is related to neonatal vitamin D status, placental calcium transfer, and fetal bone length in pregnant adolescents. *FASEB J*. 2014;28:2029-2037. doi: 10.1096/fj.13-246736
- Wuertz C, Gilbert P, Baier W, Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr*. 2013;110:1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438
- Reichertzeder C, Dwi Putra SE, Li J, Hoher B. Developmental Origins of Disease – Crisis Precipitates Change. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39:919-938. doi: 10.1159/000447801
- Fetahu IS, Høbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol*. 2014;5. doi: 10.3389/fphys.2014.0
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31(6):1235-1239.
- Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(6):1245-1250.
- Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):55-61. doi: 10.1007/s00467-007-0641-9
- Xue J, Schoenroc SA, Valdar KW, Tarantino LM, Ideraabdullah FY. Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations. *Clin Epigenetics*. 2016;8:107. doi: 10.1186/s13148-016-0276-4
- Junge KM, Bauer T, Geissler S, Hirche F, Thurmman L, Bauer M, Trump S, Bieg M, Weichenhan D, Gu L, et al. Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk-evidence for involvement of epigenetic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;137:610-613. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.040
- Suderman M, Stene LC, Bohlin J, Page CM, Holvik K, Parr CL, Magnus MC, Haberg SE, Joubert BR, Wu MC, London SJ, Relton C, Nystad W. 25-Hydroxyvitamin D in pregnancy and genome wide cord blood DNA methylation in two pregnancy cohorts (MoBa and ALSPAC). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;159:102-109. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.005
- Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725
- Zhou Y, Zhao LJ, Xu X, Ye A, Travers-Gustafson D, Zhou B, Wang H-W, Zhang W, Lee Hamm L, Deng H-W, Recker RR, Lappe JM. DNA

- methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:207-214. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.004
38. Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, Hulthén L, Jagner A, Ellis J, Bärebring M, Bullarbo M, Augustin H, Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort. *Nutrients.* 2016;8. doi: 10.3390/nu8100655
  39. Crozier SR, Harvey NC, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM, the S.S. Group. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:57-63. doi: 10.3945/ajcn.112.037473
  40. Vinkhuyzen A, Eyles D, Burne T, Blanken L, Kruithof C, Verhulst F, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
  41. Perampalam S, Ganda K, Chow K-A, Opie N, Hickman PE, Shadbolt B, Hennessy A, Grunstein H, Nolan CJ. Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51:353-359. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01313.x
  42. Nobles CJ, Markenson G, Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr.* 2015;215:2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980
  43. Haggarty P, Campbell D, Knox S, Horgan G, Hoad G, Boulton E, et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland. *Br J Nutr.* 2013;109:898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255
  44. Mcgrath J, Eyles D, Pedersen C, Anderson C, Ko P, Burne T, et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:889-894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110
  45. Day F, Forouhi N, Ong K, Perry J. (2015) Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study. *Heliyon.* 2015;1:e00031. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00031
  46. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862
  47. Gernand AD, Bodnar LM, Klebanoff MA, Parks WT, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):383-388.
  48. Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016;7:43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043
  49. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:263-271. doi: 10.1016/j.jsjg.2004.02.002
  50. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, Díaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:529-532. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097
  51. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol.* 2005 Sep;19(9):2222-2233. doi: 10.1210/me.2004-0336
  52. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968-5974. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
  53. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015;(1):62-66 [Pigarova EA, Pleshcheeva AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015;(1):62-66 (In Russ.)].
  54. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human. *Reprod Biol Endocrinol.* 2008 Jan 22;6:3. doi: 10.1186/1477-7827-6-3
  55. Díaz L, Noyolaartínez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A, Larrea F. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol.* 2009;81:17-24. doi: 10.1016/j.jri.2009.02.005
  56. Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, Raeva Y, Schumacher A, Hartig R, Costa SD, Jensen F, Zenclussen AC. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Dec;70(6):448-453. doi: 10.1111/aji.12157
  57. Grayson R, Hawison M. Vitamin D and human pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev.* 2011;22(1):67-90. doi: 10.1017/S0965539511000039
  58. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm.* 2011;86:307-25. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7
  59. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809-1815. doi: 10.1093/humrep/det096
  60. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(12):1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
  61. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(2):4 [Sidorova IS. Solved and unsolved problems of preeclampsia in Russia (Editorial). *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* 2015;15(2):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20151524-9
  62. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-59. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011
  63. Hyponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev.* 2005;63(7):225-232. doi: 10.1301/nr.2005.jul.225-232
  64. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006 Sep 4;203(9):2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022
  65. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480
  66. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):429 e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002
  67. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031
  68. Pérez-López R, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015;103:1278-1288.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.019
  69. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LME, Kenny LC, Baker PN. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr.* 2016;116:1409-1415. doi: 10.1017/S0007114516003202
  70. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
  71. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:e361-e366.
  72. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, Bivens B, Davis DJ, Smith PG, Murphy M, Shary JR, Hollis BW. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:137.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.888
  73. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the



- fetal-maternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017;50(11):e6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527
74. Vijayendra CA, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva MM, Jayaprakash D, Dinesh KB. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;147:48-55. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.11.020
  75. Hamzaoui A, Berraïes A, Hamdi B, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiology.* 2014;219:873-879. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.009
  76. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
  77. Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, Nikmanesh B, Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015 Jun;141(6):799-806. doi: 10.4103/0971-5916.160707
  78. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463
  79. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J Perinatol.* 2015;35:23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139
  80. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217
  81. Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr.* 2012;108:1972-1975. doi: 10.1017/S0007114512000207
  82. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal Vitamin D Status and Delivery by Cesarean. *Nutrients.* 2012;4:319-330. doi: 10.3390/nu4040319
  83. Cho NH. IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
  84. Burriss HH, Camargo CA, Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014;14(1):451. doi: 10.1007/s11892-013-0451-3
  85. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(5):524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
  86. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298
  87. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;26(9):889-899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
  88. Poel YH, Hummel P, Lips P et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012 Jul;23(5):465-469. doi: 10.1016/j.ejim.2012.01.007
  89. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4
  90. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:925-930. doi: 10.1038/ejcn.2014.99
  91. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(4):396-399. doi: 10.3109/09513590.2012.752456
  92. Yap C, Cheung NW, Gunton JE et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1837-1844. doi: 10.2337/dc14-0155
  93. Akbari M, Mosazadeh M, Lankarani KB, Tabrizi R, Samimi M, Karamali M, Jamilian M, Kolahdooz F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2017 Sep;49(9):647-653. doi: 10.1055/s-0043-115225
  94. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7
  95. Glazier D, Mawer EB, Sibley CP, Calbindin-D9K gene expression in rat chorioallantoic placenta is not regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Pediatr Res.* 1995;37:720-725. doi: 10.1203/00006450-199506000-00008
  96. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E133-144. doi: 10.1152/ajpendo.00354.2004
  97. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group, Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367:36-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67922-1
  98. Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet.* 2013;381:2176-2183. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62203-X
  99. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Carr A, D'Angelo S, Crozier SR, Moon RJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9
  100. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LM, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, Hofman A, Tiemeier H, Steegers EA, Gaillard R, Jaddoe VW. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016. doi: 10.3945/ajcn.115.123752
  101. Chen Y-H, Fu L, Hao J-H, Yu Z, Zhu P, Wang H, Xu Y-Y, Zhang C, Tao F-B, Xu D-X. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1912-1919. doi: 10.1210/jc.2014-4407J
  102. Tyrrell J, Richmond RC, Palmer TM, Feenstra B, Rangarajan J, Metrustry S, Cavadin A, Paternoster L, Armstrong LL. Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA.* 2016;315:1129-1140. doi: 10.1001/jama.2016.1975
  103. Walsh JM, McGowan CA, Kilbane M, McKenna MJ, McAuliffe FM. The Relationship Between Maternal and Fetal Vitamin D, Insulin Resistance, and Fetal Growth. *Reprod Sci.* 2013;20(5):536-541. doi: 10.1177/1933719112459222
  104. Leffelaar ER, Vrijkotte TGM, 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. *Br J Nutr.* 2010;104:108-117. doi: 10.1017/S000711451000022X
  105. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, Uusitalo L, Uusitalo U, Ovaskainen M-L, Kronberg-Kippilä C, Simell O, Veijola OR, Ilonen J, Knip M, Virtanen SM. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia.* 2010;53:1599-1607. doi: 10.1007/s00125-010-1734-8
  106. Stene LC, Joner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group, Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1128-1134.
  107. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61:175-178. doi: 10.2337/db11-0875
  108. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:11-14. doi: 10.1111/j.1399-5448.2006.00223.x
  109. Hyppönen E, Läära E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1

110. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003;26:3237-3242.
111. Munger KL, Aïvo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surce H-M, Ascherio A. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73:515-519. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
112. Erkkola M, Kaila M, Nwarr BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875-882. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x
113. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, Röder S, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Olek S, Sack U, Richter T, Diez U, Borte M, Stangl GI, Lehmann I. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013;68:220-228. doi: 10.1111/all.12081
114. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJO, et al. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(4):571-577. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-423OCpmid:24601713
115. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-e187. doi: 10.1542/peds.2010-0442
116. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-1260. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094
117. Levenson CW, Figueiró SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutr Rev*. 2008;66:726-729. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00122.x
118. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118:641-653. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
119. Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinology*. 2009;1:223-228.
120. Stubbs G, Henley K, Green J. Autism: Will vitamin D supplementation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med Hypotheses*. 2016;88:74-78. doi: 10.1016/j.mehy.2016.01.015
121. N. and A. (NDA) EFSA Panel on Dietetic Products, Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14:n/a-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547
122. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
123. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
124. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2337-2346. doi: 10.1210/jc.2013-1154
125. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, Wall C, Mitchell EA, Crengle S, Trenholme A, Crane J, Camargo CA. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133:e143-153. doi: 10.1542/peds.2013-2602

Поступила 12.04.2018